

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2613355号

(45) 発行日 平成9年(1997)5月28日

(24) 登録日 平成9年(1997)2月27日

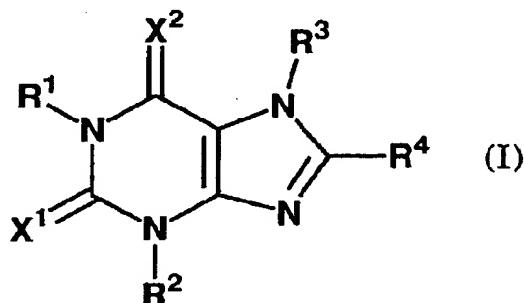
(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 473/06			C 0 7 D 473/06	
A 6 1 K 31/52	A A B		A 6 1 K 31/52	A A B
	A A K			A A K
	A A M			A A M
	A C F			A C F
請求項の数2(全 55 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平5-236176	(73) 特許権者	000001029 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)9月22日	(72) 発明者	鈴木 文夫 静岡県三島市富士見台18-4
(65) 公開番号	特開平6-211856	(72) 発明者	島田 純一 静岡県駿東郡清水町伏見270-1
(43) 公開日	平成6年(1994)8月2日	(72) 発明者	小池 信明 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
(31) 優先権主張番号	特願平4-257834	(72) 発明者	中村 譲治 静岡県駿東郡長泉町竹原260-1
(32) 優先日	平4(1992)9月28日	(72) 発明者	塩崎 静男 静岡県富士市原田2162-9
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	市川 俊司 静岡県田方郡函南町肥田825
		(72) 発明者	野中 裕美 静岡県駿東郡清水町徳倉580-71
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 パーキンソン氏病治療剤

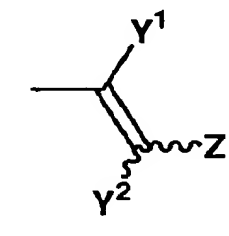
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)



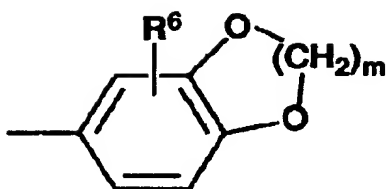
{式中、R¹ および R² は同一または異なってメチルまたはエチルを表し、R³ は同一または異なって水素、低

級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R⁴ は

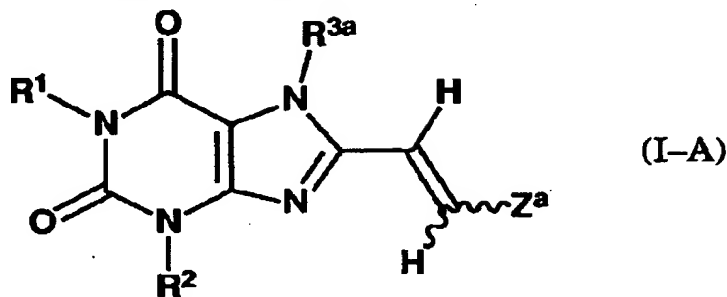


[式中、Y¹ および Y² は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Z は置換もしくは非置換のアリール、

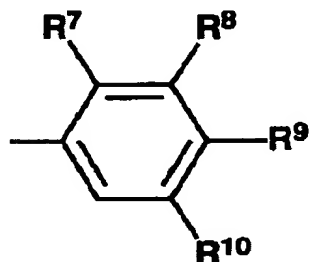
3



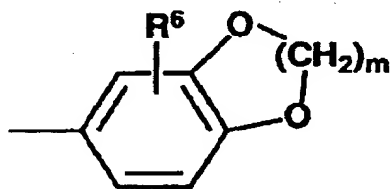
(式中、R⁶は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級 *



[式中、R^{3a}は水素または低級アルキルを表し、Z^aは
【化5】



(式中、R⁷、R⁸、R⁹の少なくとも一つは低級アル
キルまたは低級アルコキシを表し、他の基は水素を表
し、R¹⁰は水素または低級アルキルを表す) または
【化6】



(式中、R⁶およびmは前記と同意義を表す) を表し、
R¹およびR²は前記と同意義を表す] で表されるキサ
ンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、強力でかつ特異性の高いA₂拮抗作用を有するキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン氏病治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アデノシンは、A₂受容体を介して神経伝達物質抑制作用、気管支痙攣作用および骨吸収促進作

4

*アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、mは1~3の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す] を表し、X¹およびX²は同一または異なってOまたはSを表す) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン氏病治療剤。

【請求項2】 式 (I-A)

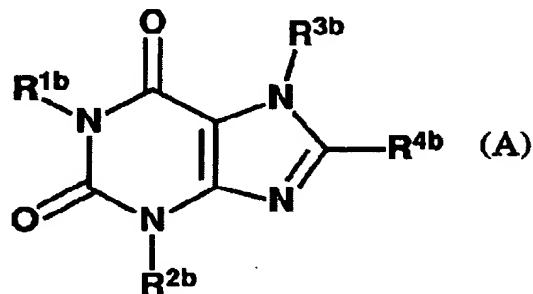
【化4】

※用を示すことが知られており、アデノシンA₂受容体拮

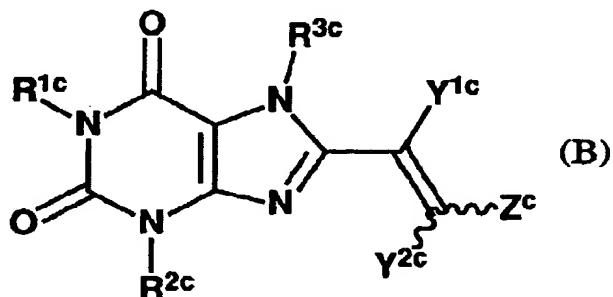
20 抗剤 (以下、A₂拮抗薬という) はパーキンソン氏病治療薬、抗痴呆薬、抗喘息薬、抗うつ薬あるいは骨粗鬆症治療薬等のアデノシンA₂受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療薬として期待される。

【0003】

【化7】



30



40

【0004】式 (A) において、R^{1b}およびR^{2b}がプロピル、R^{3b}が水素、R^{4b}が置換もしくは非置換のフェニル、芳香族複素環基、シクロアルキル、スチリルまたはフェニルエチルである化合物がアデノシン拮抗作用を有することが知られている [ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 34巻、1431頁、1991年]。また、式 (B) において、R^{1c}

5

およびR²が同一または異なってメチルまたはエチルを表し、R³がメチルを表し、Y¹およびY²が水素を表し、Z¹がフェニルまたは3, 4, 5-トリメトキシフェニルである化合物が、特公昭47-26516号公報に大脳刺激剤として、R¹およびR²が同一または異なって水素、プロピル、ブチルまたはアリルを表し、R³が水素または低級アルキルを表し、Y¹およびY²が同一または異なって水素またはメチルを表し、Z¹が置換数1~3の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ等で置換されたもしくは非置換のフェニル、ピリジル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルである化合物が、アデノシンA₂受容体拮抗作用を有し、喘息、骨粗鬆症治療効果をもつことがWO92/06976号公報に開示されている。さらに、式(B)においてR¹、R²およびR³がメチル、Y¹およびY²が水素である化合物の内、Z¹がフェニルである化合物(8-スチリルカフェイン) [ケミッシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.)、119巻、1525頁、1986年] およびZ¹がピリジル、キノリルあるいはメトキシ置換もしくは非置換のベンゾチアゾリルである化合物 [ケミカル・アブストラクト (Chem. Abst.)、60巻、1741h、1964年] が知られているが、その薬理作用に関する記載はない。

【0005】

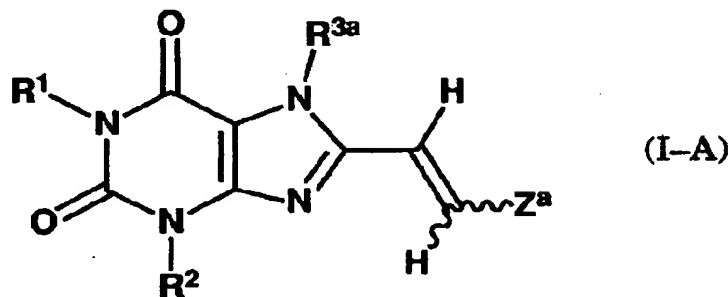
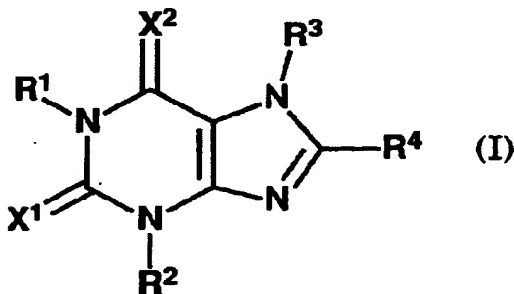
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、キサンチン骨格を有し、強力かつ特異性の高いA₂拮抗作用を有する優れたパーキンソン氏病治療剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I)

【0007】

【化8】

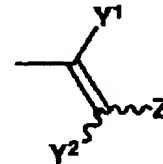


6

* 【0008】 (式中、R¹ および R² は同一または異なってメチルまたはエチルを表し、R³ は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R⁴ はシクロアルキル、- (CH₂)_n、- R⁵ (式中、R⁵ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、nは0~4の整数を表す) または

【0009】

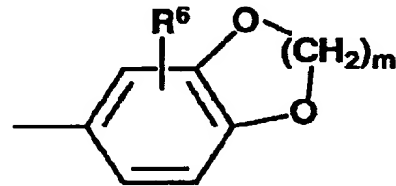
【化9】



【0010】 (式中、Y¹ および Y² は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリール、

【0011】

【化10】



【0012】 (式中、R⁶ は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、mは1~3の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、X¹ および X² は同一または異なってOまたはSを表す) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン氏病治療剤に関する。

【0013】 また、本発明により、式(I-A)

【0014】

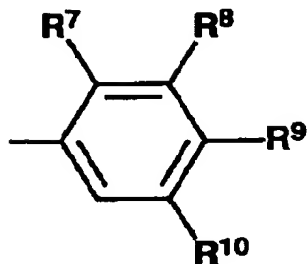
【化11】

7

【0015】 [式中、R³は水素または低級アルキルを表し、Z^{*}は

【0016】

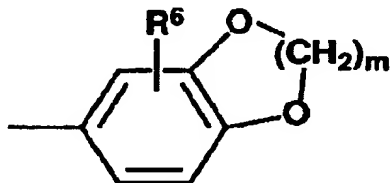
【化12】



【0017】 (式中、R¹、R²、R³の少なくとも一つは低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、他の基は水素を表し、R¹⁰は水素または低級アルキルを表す) または

【0018】

【化13】



【0019】 (式中、R⁶およびmは前記と同意義を表す) を表し、R¹およびR²は前記と同意義を表す] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することができる。以下、式 (I) および式 (I-A) で表される化合物をそれぞれ化合物 (I) および化合物 (I-A) という。他の式番号の化合物についても同様である。

【0020】 式 (I) および式 (I-A) の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表し、低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2~6の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を表し、低級アルキニルは、直鎖または分岐状の炭素数2~6の、例えばエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等を表し、アリールは、フェニルまたはナフチルを表し、シクロアルキルは、炭素数3~8のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表し、複

8

* 素環基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾチアゾリル等を表し、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0021】 アリールおよび複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1~4の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、フェノキシ等があげられる。低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。低級アルコキシの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。

【0022】 化合物 (I) の薬理的に許容される塩には、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が含まれる。化合物 (I) の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

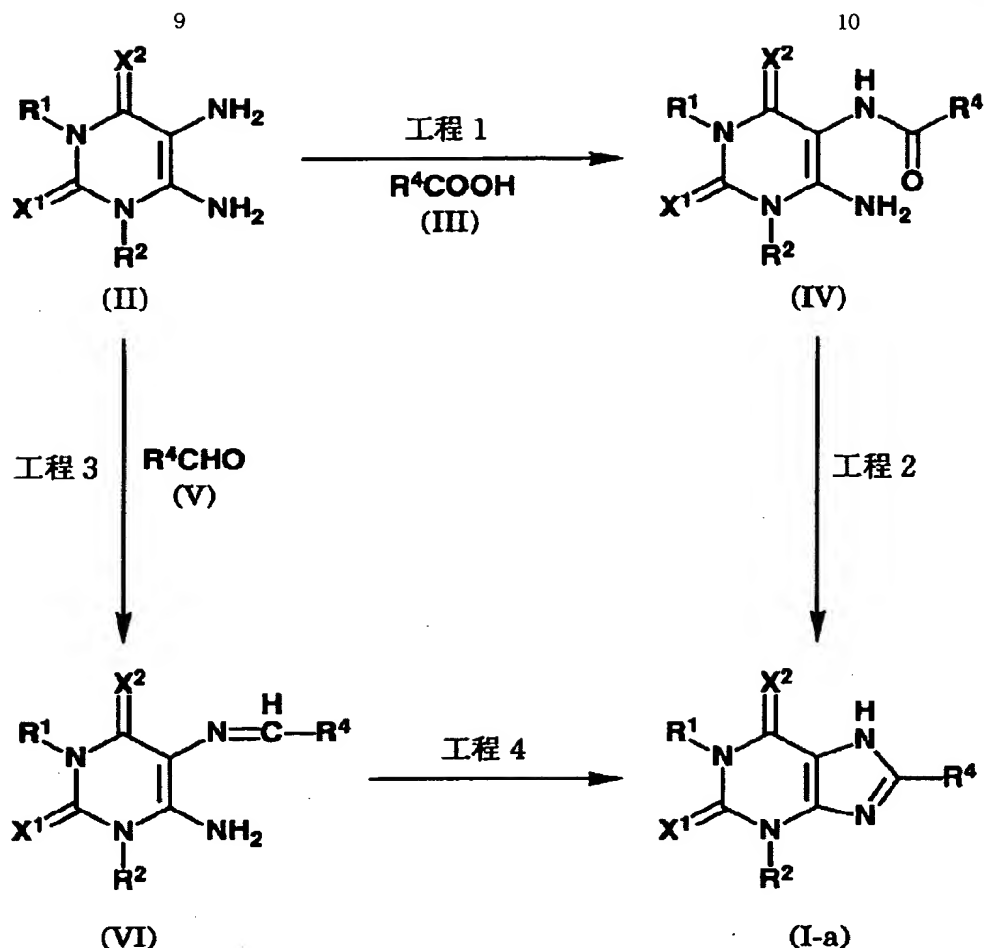
【0023】 次に化合物 (I) の製造法について説明するが、化合物 (I) は以下に示す製造法以外に、前述の特公昭47-26516号公報; J. Med. Chem.、34巻、1431頁、1991年; Chem. Ber.、119巻、1525頁、1986年およびChem. Abst.、60巻、1741h、1964年等を参考にして製造することができる。

製造法1

化合物 (I) においてR³が水素である化合物 (I-a) は、次の反応工程により得られる。

【0024】

【化14】



【0025】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X^1 および X^2 は前記と同義である)

工程1：公知の方法（例えば、特開昭59-42383号公報；J. Med. Chem.、32巻、1873頁、1989年）に準じて得られるウラシル誘導体（II）とカルボン酸（III）あるいはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物（IV）を得ることができる。ここで化合物（II）の反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド類、p-ニトロフェニルエステル、N-オキシコハク酸イミド等の活性エステル類、市販の酸無水物あるいは3-（3-ジメチルアミノプロピル）-1-エチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミドを用い生成される酸無水物類、炭酸モノエチルエステル、炭酸モノイソブチルエステル等との混合酸無水物類等があげられる。反応は、化合物（II）を用いる場合は、無溶媒、50～200℃で10分～5時間で終了する。

【0026】また該工程に化合物（II）の反応性誘導体を用いる場合は、ペプチド化学で常用される方法に準じて実施することができる。すなわち、化合物（II）を化合物（II）の反応性誘導体と、好ましくは添加剤または塩基の存在下に反応させることにより化合物（IV）が得られる。反応溶媒としては、塩化メチレ

*ン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび必要により水等が適宜選択され、添加剤としては1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が、また塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等があげられる。反応は、-80～50℃で、0.5～24時間で終了する。また反応性誘導体は、反応系中に生成させた後単離せず

【0027】工程2：化合物（IV）を塩基の存在下（A法）、脱水剤での処理（B法）または加熱下（C法）反応させて化合物（I-a）を得ることができる。A法では、塩基として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が用いられ、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が単独もしくは混合して用いられる。反応は、0～180℃で、10分～6時間で終了する。

【0028】B法では、脱水剤として、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、オキシ塩化リン等のオキシハロゲン化リンが用いられ、反応溶媒としては、無溶媒あるいは、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタ

11

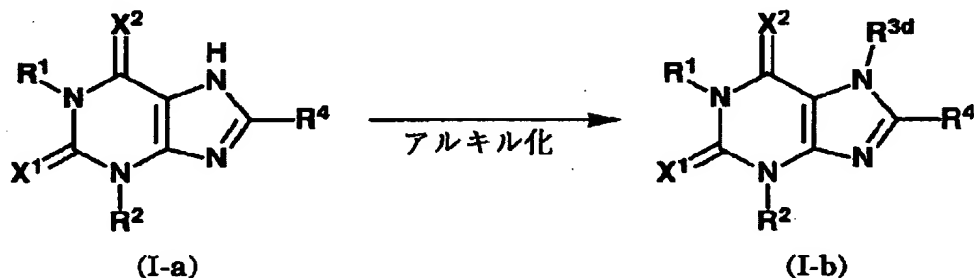
ン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は、0～180℃で、0.5～12時間で終了する。

【0029】C法では、反応溶媒として、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ダウサーモA（ダウケミカル社製）等の極性溶媒が用いられる。反応は、50～200℃で、10分～5時間で終了する。

【0030】工程3：化合物（I1）とアルデヒド

（V）とを反応させることによりシッフ塩基（VI）を得ることができる。反応溶媒としては、酢酸とメタノール、エタノール等の低級アルコール類との混合溶媒が用いられる。反応は、-20～100℃で、0.5～12時間で終了する。

【0031】工程4：化合物（VI）を酸化剤の存在下、酸化的環化反応に付すことにより化合物（I-a）*



【0034】（式中、R^{3d}はR³の定義中の水素以外の基を表し、R¹、R²、R⁴、X¹およびX²は前記と同義である）

化合物（I-b）は、化合物（I-a）とアルキル化剤とを、必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることができる。適当なアルキル化剤としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化アリル等のアルキルハライド類、ジメチル硫酸等のジアルキル硫酸類、p-トルエンスルホン酸アリル、トリフルオロメタンスルホン酸メチル等のスルホン酸エステル類、ジアゾメタン等のジアゾアルカン類等が例示される。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属およびナ

*を得ることができる。酸化剤としては、例えば酸素、塩化第二鉄、硝酸セリウム（IV）アンモニウム、ジエチルアゾジカルボキシレート等が例示される。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類等の反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は、0～180℃で、10分～12時間で終了する。

【0032】製造法2

10 化合物（I）においてR³が水素以外の基である化合物（I-b）は、次の反応工程により得られる。化合物（I-b）は、製造法1で得られる化合物（I-a）より得ることができる。

【0033】

【化15】

※トリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等があげられる。反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応は、0～180℃で、0.5～24時間で終了する。

【0035】製造法3

化合物（I）においてZがヒドロキシを置換基として有するフェニルである化合物（I-d）は、次の反応工程によっても得られる。

【0036】

【化16】



【0037】（式中、R¹¹は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、pおよびqはp≥qでありそれぞれ1～4の整数を表し、R¹、R²、R³、X¹、X²、Y¹およびY²は前記と同義である）

R¹¹の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルは、前記と同義である。

★【0038】化合物（I-d）は、製造法1または製造法2により得られる化合物（I-c）〔化合物（I）においてZが置換もしくは非置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物〕に、脱アルキル化剤を作用させることにより得ることができる。適当な脱アルキル化剤としては、三臭化ほう素およびそのジメ

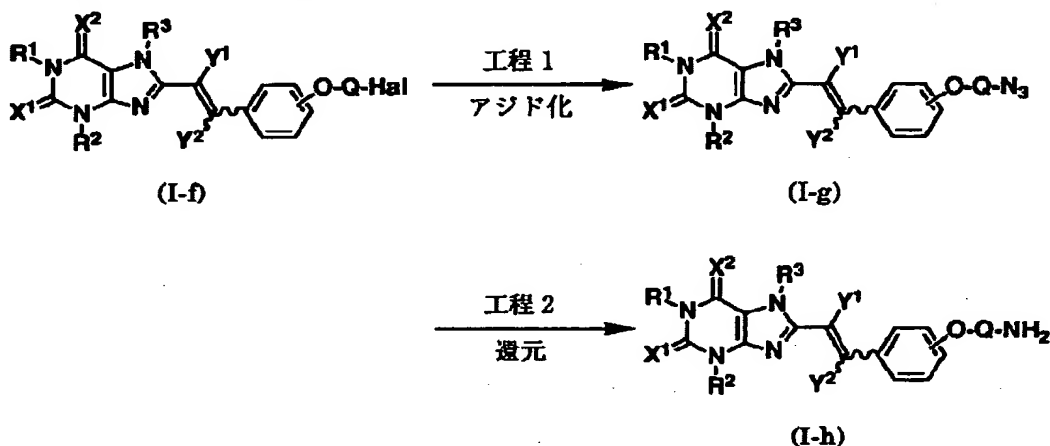
★ 50

チルジスルフィド錯体、三塩化ほう素、ヨードトリメチルシラン、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムベンゼンチオラート、臭化水素酸等が例示される。反応溶媒としては、使用される脱アルキル化剤により異なるが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、酢酸等があげられる。反応は、 $-30 \sim 140^{\circ}\text{C}$ で、10分～120時間 *



【0041】(式中、 R^{12} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 r は $q \geq r$ であり1～4の整数を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 p および q は前記と同義である)
 R^{12} の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルは、前記と同義である。

【0042】化合物(I-e)は、化合物(I-d)か ※



【0045】(式中、 Q は低級アルキレンを表し、 Hal は塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 および Y^2 は前記と同義である)

Q の定義における低級アルキレンは、直鎖または分枝状の炭素数1～6の、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレン等を意味する。

【0046】工程1：化合物(I-g)は、製造法4の方法に準じて得られる化合物(I-f) [化合物(I)において Z が塩素、臭素またはヨウ素置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物]と5～10当量のアジ化ナトリウムとを反応させることにより得ることができる。反応溶媒としては、ジメチルホル ★

*で終了する。

【0039】製造法4

化合物(I)において Z が置換もしくは非置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-e)は、次の反応工程によっても得られる。

【0040】

【化17】

※ら製造法2の方法に準じて得ることができる。

【0043】製造法5

化合物(I)において Z がアミノ置換低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-h)は、次の反応工程によっても得られる。

【0044】

【化18】

★ムアミド等の反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は、 $50 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で、1～10時間で終了する。

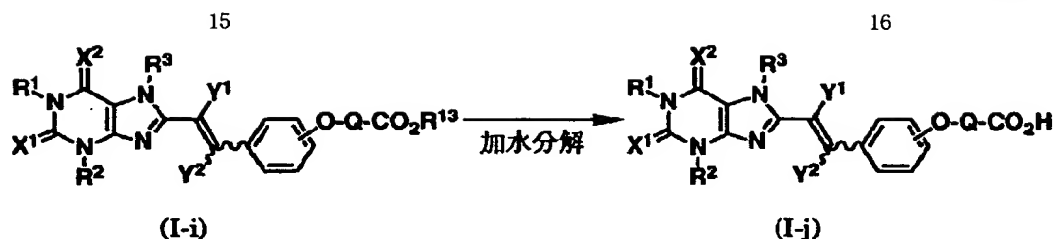
【0047】工程2：化合物(I-h)は、まず、化合物(I-g)を、2～5当量のトリフェニルホスフィン等の還元剤の存在下、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に不活性な溶媒中、室温～ 50°C で10分～5時間処理し、次いで、過剰量の水を加え、 50°C ～用いた溶媒の沸点で1～10時間処理することにより得ることができる。

【0048】製造法6

化合物(I)において Z がカルボキシ置換低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-j)は、次の反応工程によっても得られる。

【0049】

【化19】



【0050】(式中、 R^{13} は低級アルキルを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 および Y^2 は前記と同義である)

R^{13} の定義における低級アルキルは、前記と同義である。化合物(I-j)は、製造法4の方法に準じて得られる化合物(I-i) [化合物(I)においてZが低級アルコキシカルボニル置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物]を水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等の存在下加水分解することにより得ることができる。反応溶媒と *

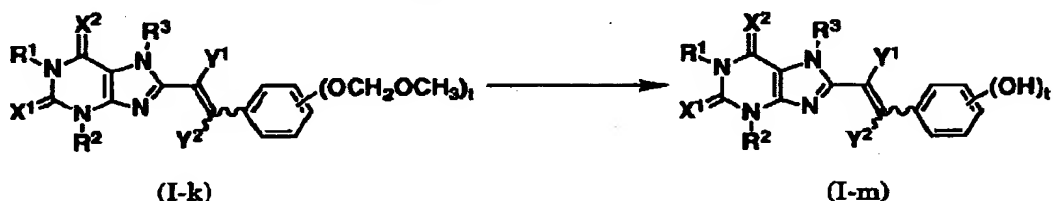
*としては、水とジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテルあるいはメタノール、エタノール等のアルコールとの混合溶媒が用いられる。反応は、室温〜用いた溶媒の沸点で、10分〜12時間で終了する。

【0051】製造法7

化合物(I)においてZがヒドロキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-m)は、次の反応工程によっても得られる。

【0052】

【化20】



【0053】(式中、 t は1〜4の整数を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 および Y^2 は前記と同義である)

化合物(I-m)は、製造法1、製造法2または製造法4の方法に準じて得られる化合物(I-k) [化合物(I)においてZがメトキシメトキシを置換基として有するフェニルである化合物]を塩化水素ガス、塩酸水溶液等の存在下処理することにより得ることができる。反応溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の ※

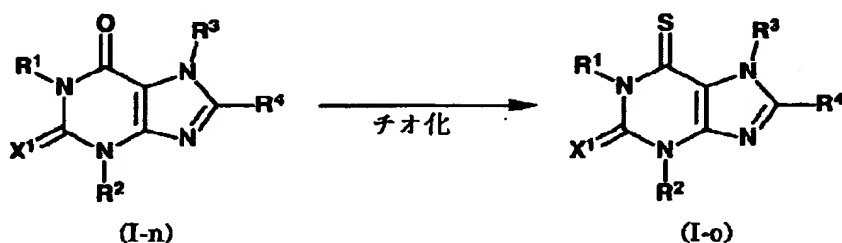
※エーテル、メタノール、エタノール等のアルコール等が用いられる。反応は、室温〜用いた溶媒の沸点で、1〜20時間で終了する。

【0054】製造法8

化合物(I)において X^2 がSである化合物(I-o)は、次の反応工程によっても得られる。

【0055】

【化21】



【0056】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X^1 は前記と同義である)

化合物(I-o)は、製造法1〜製造法7の方法に準じて得られる化合物(I-n) [化合物(I)において X^2 がOである化合物]をチオ化剤と反応させることにより得ることができる。チオ化剤としては、五硫化リン、ローソン試薬等が例示される。反応溶媒としては、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が、好ましくはピリジンが用いられる。反応は、50〜180℃で、10分〜36時間で終了する。上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃 ★50

★縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

【0057】化合物(I)の塩を取得したい時、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。化合物(I)には、例えば、E/Zの幾何異性体が存在し得るものもあるが、これら幾何異性体を含めて全ての可能な異性体およびこれらの混合物も本発明の治療剤として用いられる。なお、E/Zの分離を所望の場合は、例えば、分別結晶、分別沈澱、分別溶解等の分別法により単離、精製すればよい。

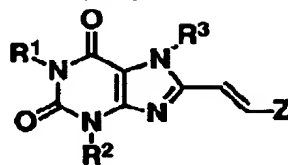
【0058】また、化合物（I）およびその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いられる。化合物（I）の具体例を第1表に示す。

*す。

【0059】

【表1】

第1表-1

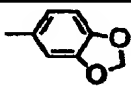
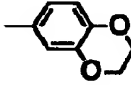
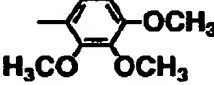
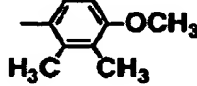
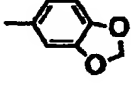
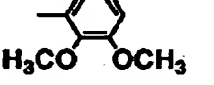
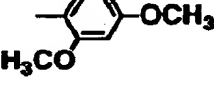
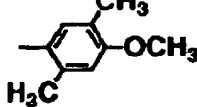
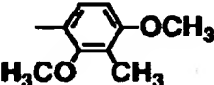


化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
2	"	"	"	-CH ₃
3	"	"		-H
4	"	"	"	-CH ₃
5	"	"		-H
6	"	"	"	-CH ₃
7	"	"		-H
8	"	"	"	-CH ₃
9	"	"		-H
10	"	"	"	-CH ₃
11	"	"		-H
12	"	"	"	-CH ₃
13	"	"		-H
14	"	"	"	-CH ₃

【0060】

【表2】

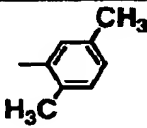
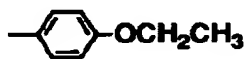

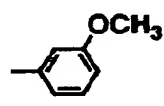

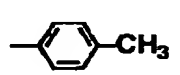
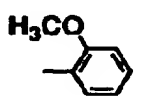
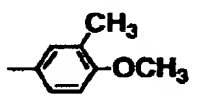
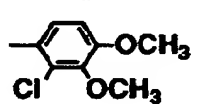
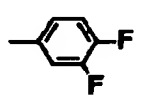
第 1 表- 2

化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
15	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
16	"	"	"	-CH ₃
17	"	"		-H
18	"	"	"	-CH ₃
19	-CH ₃	-CH ₃		-H
20	"	"	"	-CH ₃
21	"	"		-H
22	"	"	"	-CH ₃
23	"	"		-H
24	"	"	"	-CH ₃
25	"	"		-H
26	"	"	"	-CH ₃
27	"	"		-H
28	"	"	"	-CH ₃
29	"	"		-H
30	"	"	"	-CH ₃
31	"	"		-H
32	"	"	"	-CH ₃

【0061】

【表 3】

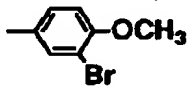
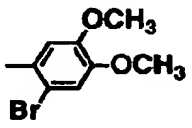
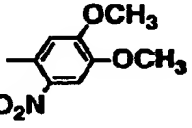
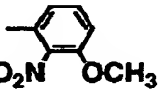

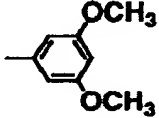

第 1 表- 3

化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
33	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
34	"	"	"	-CH ₃
35	"	"		-H
36	"	"	"	-CH ₃
37	"	"		-H
38	"	"	"	-CH ₃
39	"	"		-H
40	"	"	"	-CH ₃
41	"	"		-H
42	"	"	"	-CH ₃
43	"	"		-H
44	"	"	"	-CH ₃
45	"	"		-H
46	"	"	"	-CH ₃
47	"	"		-H
48	"	"	"	-CH ₃
49	"	"		-H
50	"	"	"	-CH ₃
51	-CH ₃	-CH ₃	"	-H
52	"	"	"	-CH ₃
53	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
54	"	"	"	-CH ₃

【 0 0 6 2 】

【 表 4 】

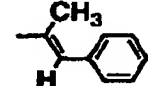
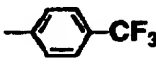
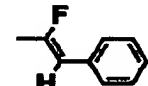
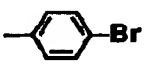
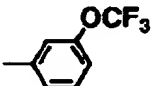

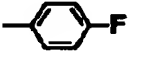
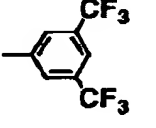
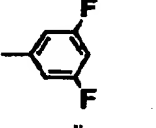
第 1 表- 4

化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
55	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
56	"	"	"	-CH ₃
57	-CH ₃	-CH ₃	"	-H
58	"	"	"	-CH ₃
59	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
60	"	"	"	-CH ₃
61	"	"		-H
62	"	"	"	-CH ₃
63	"	"		-H
64	"	"	"	-CH ₃
65	"	"		-H
66	"	"	"	-CH ₃
67	"	"		-H
68	"	"	"	-CH ₃
69	"	"		-H
70	"	"	"	-CH ₃

【 0 0 6 3 】

【 表 5 】

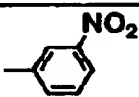
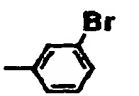
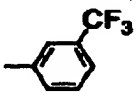
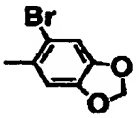
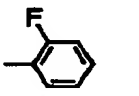

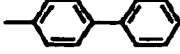
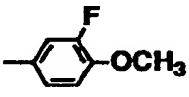
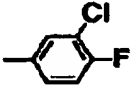
第 1 表- 5

化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
71	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	R ⁴ = 	-H
72	"	"	"	-CH ₃
73	"	"		-H
74	"	"	"	-CH ₃
75	"	"	R ⁴ = 	-H
76	"	"	"	-CH ₃
77	"	"		-H
78	"	"	"	-CH ₃
79	"	"		-H
80	"	"	"	-CH ₃
81	"	"		-H
82	"	"	"	-CH ₃
83	"	"		-H
84	"	"	"	-CH ₃
85	"	"		-H
86	"	"	"	-CH ₃
87	"	"		-H
88	"	"	"	-CH ₃

【0064】

【表6】

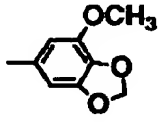
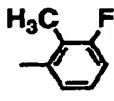
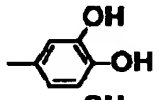
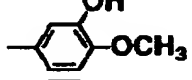
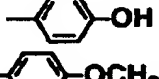
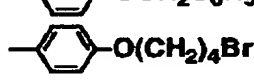
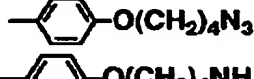
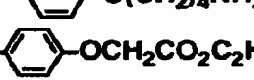
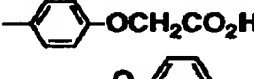
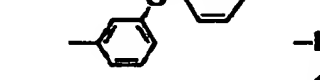
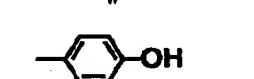
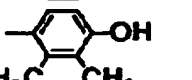
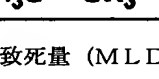
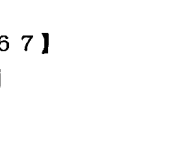
第 1 表- 6

化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
89	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
90	"	"	"	-CH ₃
91	"	"		-H
92	"	"	"	-CH ₃
93	"	"		-H
94	"	"	"	-CH ₃
95	"	"		-H
96	"	"	"	-CH ₃
97	"	"		-H
98	"	"	"	-CH ₃
99	"	"		-H
100	"	"		"
101	"	"	"	-CH ₃
102	"	"		-H
103	"	"	"	-CH ₃
104	"	"		-H
105	"	"	"	-CH ₃

【0065】

【表 7】

第 1 表- 7

化合物番号	-R ¹	-R ²	-Z	-R ³
106	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		-H
107	"	"	"	-CH ₃
108	"	"		-H
109	"	"	"	-CH ₃
110	"	"		"
111	"	"		"
112	"	"		"
113	"	"		"
114	"	"		"
115	"	"		"
116	"	"		"
117	"	"		"
118	"	"		"
119	"	"		-H
120	"	"	"	-CH ₃
121	"	"		-H
122	"	"		-CH ₃

【0066】次に化合物 (I) の薬理作用について試験例で説明する。

試験例 1 急性毒性試験

体重 20 ± 1 g の dd 系雄マウスを 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口で投与した。投与後 7 日後の死亡状況を観 *

* 察し最小致死量 (MLD) 値を求めた。結果を第 2 表に示した。

【0067】

【表 8】

第 2 表- 1

化合物番号	MLD (mg/kg)	化合物番号	MLD (mg/kg)
1	> 300	31	> 100
2	> 300	32	> 100
3	> 300	33	> 300
4	> 300	34	> 300
5	> 100	35	> 100
6	> 300	36	> 300
7	> 300	37	> 100
8	> 300	38	> 300
9	> 300	39	> 100
10	> 300	40	> 300
11	> 300	41	> 100
12	> 300	42	> 100
13	> 300	43	> 100
14	> 300	44	> 100
15	> 300	45	> 100
16	> 300	46	> 100
17	> 100	47	> 100
18	> 300	48	> 100
19	> 300	49	> 100
20	> 300	50	> 300
21	> 100	51	> 100
22	> 100	52	> 300
23	> 300	53	> 300
24	> 300	54	> 300
25	> 100	55	> 100
26	> 300	56	> 100
27	> 100	57	> 100
28	> 300	58	> 300
29	> 100	59	> 100
30	> 100	60	> 100

【0068】

【表 9】

第 2 表- 2

化合物番号	MLD (mg/kg)	化合物番号	MLD (mg/kg)
61	> 100	92	> 100
62	> 300	93	> 100
63	> 300	94	> 100
64	> 100	95	> 100
65	> 100	96	> 100
66	> 300	97	> 100
67	> 100	98	> 100
68	> 300	99	> 100
69	> 100	100	> 100
70	> 300	101	> 100
71	> 100	102	> 100
72	> 300	103	> 100
73	> 100	104	> 100
74	> 300	105	> 100
75	> 100	106	> 100
76	> 100	107	> 100
77	> 100	108	> 100
78	> 100	109	> 100
79	> 100	110	> 100
80	> 100	111	> 100
81	> 100	112	> 100
82	> 100	113	> 100
83	> 100	114	> 100
84	> 100	115	> 100
85	> 100	116	> 100
86	> 100	117	> 100
87	> 100	118	> 100
88	> 100	119	> 100
89	> 100	120	> 100
90	> 100	121	> 100
91	> 100	122	> 100

【0069】第2表によれば、全てのMLD値は>100mg/kgあるいは>300mg/kgであり、化合物(I)は毒性が弱く幅広い投与用量範囲で安全に用いることができる。

【0070】試験例2 アデノシン受容体拮抗作用

1) アデノシンA₁受容体結合試験
Brunsらの方法〔プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)、77巻、5547頁、1980年〕に若干の改良を加えて行った。

【0071】モルモット大脳を、氷冷した50mMトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸(TrisHCl)緩衝液(pH 7.7)中で、ポリトロンホモジナイザー(Kinematica社製)で懸濁した。懸濁液を遠心分離(50,000×g、10分間)し、得られた沈澱に再び同量の50mM Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈澱物に、100mg(湿重量)/mlの組織濃度になる様に、50mM TrisHCl緩衝液を加え、懸濁した。この組織懸濁液をアデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織 *

* (Sigma社製) の存在下、37℃で30分間保温した。次い

30 で、この組織懸濁液を遠心分離(50,000×g、10分間)し、得られた沈澱に、10mg(湿重量)/mlの濃度になるように、50mM TrisHCl緩衝液を加え、懸濁した。

【0072】上記調製した組織懸濁液1mlにトリチウムで標識したシクロヘキシルアデノシン(³H-CHA:27キュリー/mmol; New England Nuclear社製) 50μl(最終濃度

1.1nM)および試験化合物50μlを加えた。混合液を25℃で90分間静置後、ガラス繊維濾紙(GF/C; Whatman社製)上で急速吸引濾過し、ただちに氷冷した5mlの50mM TrisHCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター(EX-H; 和光純薬工業社製)を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(Packard社製)で測定した。

【0073】試験化合物のA₁受容体結合(³H-CHA結合)に対する阻害率の算出は、次式により求めた。

【0074】

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 \times \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

【0075】 (注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CHA結合放射能量である。非特異的結合量は、10 μ M N⁶-(L-2-フェニルイソプロピル) アデノシン (Sigma社製) 存在下での³H-CHA結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下

* での³H-CHA結合放射能量である。

【0076】 結果を第3表に示した。なお、表中の阻害定数 (K_i値) は、Cheng-Prusoff の式より求めた。

【0077】

【表10】

第3表

化合物 番号	A ₁ 受容体		
	阻害率 (%)		K _i (nM)
	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	
1	84	86	
2	67	62	
4	55	70	
7	34	49	> 10,000
8	89	94	
9	14	26	>100,000
10	57	56	
13	59	71	
14	84	86	
15	25	35	>100,000
16	53	72	
17	23	31	>100,000
18	56	66	
19	10	31	>100,000
20	11	1	>100,000
21	36	40	>100,000
22	1	1	>100,000
23	32	38	>100,000
24	-4	-25	>100,000

【0078】 2) アデノシンA₂受容体結合試験
Bruns らの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Mol. Pharmacol.), 29巻, 331頁, 1986年] に若干の改良を加えて行った。ラット線条体から前述したA₁受容体結合試験と同様の方法により線条体組織の最終沈澱物を得た。この最終沈澱物に、5mg (湿重量) /mlの濃度になる様に50mM Tris HCl 緩衝液 (10mM塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織 (Sigma社製) を含む) を加え懸濁した。

【0079】 上記調製した組織懸濁液1mlにトリチウムで標識したN-エチルカルボキサミドアデノシン (³H-NEC ※

※A: 26キュリー/mmol ; Amersham 社製) (最終濃度3.8 nM) とシクロペンチルアデノシン (CPA ; Sigma社製) (最終濃度50nM) との混合物50 μ lおよび試験化合物50 μ lを加えた。混合液を25℃で120分間静置後、A₁受容体結合試験と同様の操作により、A₂受容体に結合している放射能量を測定した。

【0080】 試験化合物のA₂受容体結合 (³H-NECA結合) に対する阻害率の算出は次式により求めた。

【0081】

【数2】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 \times \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

【0082】 (注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-NECA 結合放射能量である。非特異的結合量は、100 μM CPA 存在下での³H-NECA 結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-NECA 結合放射能量である。また、トリチウムで標識したN-エチルカルボキサミドアデノシン(³H-NECA: 26キュリー/μmol ; Amersham 社製) (最終濃度 3.8nM) とシクロベンチルアデノシン(CPA ; Sigma社製) (最終濃度50nM) との混合物50 μl の代わりにトリチウムで標識したCGS 21680 [³H-2-[p-(2-カルボキシエチル) フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド) *

* アデノシン: 40キュリー/μmol ; New England Nuclear 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスperimental・セラピューチックス (J. Pharmacol. Exp. Ther.)、251巻、888頁、1989年] } 50 μl (最終濃度4.0nM) を用いる以外は、上記と同様の操作により、A₂受容体に結合している放射能量を測定した。

【0083】 試験化合物のA₂受容体結合(³H-CGS 21680 結合) に対する阻害率の算出は次式により求めた。

【0084】

【数3】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 \times \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

【0085】 (注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CGS 21680結合放射能量である。非特異的結合量は、100 μM CPA 存在下での³H-CGS 21680結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-CGS 21680結合放射能量である。

【0086】 結果を第4表に示した。なお、表中のK_i値(³H-NECA結合) は次式より求めた。

【0087】

【数4】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d} + \frac{C}{K_c}}$$

※【0088】 (注) 式中、I C₅₀は50% 阻害濃度、Lは³H-NECA の濃度、K_dは³H-NECA の解離定数、CはCPA の濃度、K_cはCPAの阻害定数をそれぞれ示す。

【0089】

【表11】

※30

第 4 表- 1

化合物 番号	A ₂ 受容体					受容体への 親和力比 (A ₁ /A ₂)
	阻害率 (%)				K _i (nM)	
	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M		
1	53	86	98	100	23	> 670
2	67	79	94	92	12	
4	57	84	88	90	33	
7	65	88	75	83	15	
8	80	99	95	74	3.9	
9	79	84	73	86	3.1	> 32,000
10	91	94	90	93	2.0	
13	77	84	88	95	9.5	
14	85	91	96	98	1.6	
15	53	64	70	70	15	
16	80	96	88	93	6.1	> 16,000
17	70	69	80	80	6.3	
18	84	90	104	98	1.5	
19	65	87	92	91	310	
20	51	83	90	88	50	
21	56	68	83	79	22	> 33,000
22	78	85	78	81	3.0	
23	38	60	90	81		
24	62	57	75	85	26	

【0090】

【表 1 2】

第 4 表- 2

化合物 番号	A ₂ 受容体 阻害率 (%)			
	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M
25			76	70
26	27	59	75	79
27			89	90
28	46	80	86	99
31	74	82	89	79
32	83	84	82	98
33			93	92
34	86	93	90	94
49	73	76	108	112
50	88	95	88	93
51			88	91
52	78	88	81	83
54	63	94	95	96
55	56	65	77	81
56	74	92	97	99
58			84	78
60			75	84
63			74	79

【0091】

【表 13】

第 4 表- 3

化合物 番号	A ₂ 受容体 阻害率 (%)		化合物 番号	A ₂ 受容体 阻害率 (%)	
	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M		10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M
35	54	71	86	29*	73*
36	71	101	87	59*	66*
37	56	60	89	59*	78*
38	71	94	90	85*	94*
39	80*	88*	91	9*	51*
40	88*	98*	92	93*	103*
41	27*	52*	93	53*	85*
42	46*	87*	94	71*	98*
43	68*	70*	95	75*	89*
44	64*	103*	96	84*	101*
47	67*	92*	97	66*	87*
48	83*	99*	98	92*	95*
64	89*	94*	99	25	64
65	64	64	101	36*	76*
66	78	93	102	70*	94*
67	73	73	103	75*	102*
68	81	88	105	76*	96*
70	76	84	106	83*	94*
74	59*	87*	107	93*	84*
76	30	69	108	87*	94*
77	54*	54*	109	97*	96*
78	68*	89*	110	61*	96*
79	53*	79*	112	79*	95*
80	72*	86*	113	34*	68*
81	78*	95*	114	23*	87*
82	86*	98*	115	34*	79*
83	75*	70*	120	89*	75*
84	82*	100*			

*; [³H]CGS 21680使用

【0092】試験結果によれば、本発明化合物は、特に A₂受容体に対して極めて強力な親和性を有することが明らかとなった。

【0093】試験例3 マウスパーキンソン氏病モデルの自発運動量に対する作用

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 投与によって急性のパーキンソン症候群が発症することが知られており、これは、臨床症状 (筋固縮・無動・振戦)、病理所見 (黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死) 共に自然発症のパーキンソン氏病と酷似していることが知られている [サイエンス (Science)、219巻、979頁、1983

40 *年]。さらに、マウスにMPTPを投与することによって、ヒトと全く同じパーキンソン症候群が発症することも確認された [サイエンス (Science)、224巻、1451頁、1984年]。

【0094】特に、C57BL/6 マウスを用いたMPTP投与による実験的パーキンソン氏病モデルはヒトのパーキンソン氏病と酷似していることが知られており [ブレイン・リサーチ (Brain Res.)、528巻 181頁、1990年]、このマウスでは、線条体ドパミン含量が大きく低下している他、著名な自発運動の低下が見られる。

*50 【0095】7週齢の雄性C57BL/6 マウス (体重20~24

g, 日本SLC) を1群8匹用いて実験を行った。MPTP (Aldrich社製) を生理食塩液 (大塚製薬社製) に溶解し、30mg/kg を1日1回5日間連続してマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、Tween 80 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート] を添加した後、注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ (L-DOPA; 協和発酵工業社製) は0.3% CMC (カルボキシメチルセルロースナトリウム) 懸濁液として、プロモクリプチンは注射用蒸留水懸濁液として用いた。MPTP最終投与30分後に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 [Tween 80を添加した注射用蒸留水 (大塚製 *

第5表-1

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数; 平均±S. E. M.)
正常対照群	MPTP非投与 + 試験化合物非投与	—	2210±101.1
MPTP投与群	MPTP投与 + 試験化合物非投与	—	45± 10.7 **
化合物 2	MPTP投与 + 化合物 2 投与	10	637±160.0 *
化合物 8	MPTP投与 + 化合物 8 投与	10	924±219.5 **

** : p<0.01 (正常対照群との比較) ;

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (MPTP投与群との比較)

【0098】

【表15】

* 薬社製) ; 対照] をそれぞれ経口投与 (マウス体重10g 当り0.1ml) し、試験化合物投与30分後から30分間、マウスの自発運動量を1匹ずつオートメックス-II (Columbus社製) により測定した。プロモクリプチンはMPTP最終投与3時間前に投与し、MPTP投与1時間後から30分間自発運動量を測定した。効果の判定は、対照群と試験化合物投与群の値を比較することにより行った。有意差検定はスチューデントのt検定 (Student's t-test) により検定した。

10 【0096】結果を第5表に示した。

【0097】

【表14】

第 5 表 - 2

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2205 \pm 232.3
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	60 \pm 20.8 **
化合物 2	MPTP 投与 + 化合物 2 投与	2.5	1265 \pm 316.9 **
化合物 8	MPTP 投与 + 化合物 8 投与	2.5	800 \pm 156.8 **

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;** : $p < 0.01$ (MPTP 投与群との比較)

【0099】

【表 1 6】

第 5 表 - 3

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2078 \pm 180.2
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	132 \pm 65.3 **
化合物 2	MPTP 投与 + 化合物 2 投与	0.63	610 \pm 147.9 *

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;* : $p < 0.05$ (MPTP 投与群との比較)

【0100】

【表 1 7】

第 5 表 - 4

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2326 \pm 147.1
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	71 \pm 37.2 **
化合物 1 0	MPTP 投与 + 化合物 1 0 投与	10	754 \pm 174.2 **
化合物 1 4	MPTP 投与 + 化合物 1 4 投与	10	817 \pm 163.1 **

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;** : $p < 0.01$ (MPTP 投与群との比較)

【0101】

【表 1 8】

第 5 表 - 5

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2574 \pm 165.9
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	21 \pm 5.1 **
化合物 3 4	MPTP 投与 + 化合物 3 4 投与	10	157 \pm 25.0 **

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;** : $p < 0.01$ (MPTP 投与群との比較)

【0102】

【表 1 9】

第 5 表 - 6

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2349 \pm 121.7
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	44 \pm 14.4 **
化合物 20	MPTP 投与 + 化合物 20 投与	2.5	937 \pm 189.5 **
化合物 107	MPTP 投与 + 化合物 107 投与	2.5	604 \pm 192.6 *

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (MPTP 投与群との比較)

【0103】

【表 20】

第 5 表 - 7

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	1875 \pm 77.7
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	207 \pm 85.5 **
L-ドーパ	MPTP 投与 + L-ドーパ投与	300	561 \pm 271.01 ¹⁾

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;

1) : MPTP 投与群と比較して有意差無し

【0104】

【表 21】

第 5 表 - 8

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	1984 \pm 122.3
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	41 \pm 14.3 **
プロモク リブチン	MPTP 投与 + プロモクリブチン投与	40	1739 \pm 494.9 **

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;** : $p < 0.01$ (MPTP 投与群との比較)

【0105】

【表 2 2】

第 5 表 - 9

投与群の名称	投与内容	試験化合物 の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウント数 ; 平均 \pm S. E. M.)
正常対照群	MPTP 非投与 + 試験化合物非投与	—	2574 \pm 165.9
MPTP 投与群	MPTP 投与 + 試験化合物非投与	—	21 \pm 5.1 **
プロモク リブチン	MPTP 投与 + プロモクリブチン投与	10	66 \pm 35.4 ¹⁾

** : $p < 0.01$ (正常対照群との比較) ;¹⁾ : MPTP 投与群と比較して有意差無し

【0106】試験結果によれば、従来よりパーキンソン氏病の治療薬として用いられている L-ドーパ (ドパミンのプロドラッグ) あるいはプロモクリブチン (ドパミンアゴニスト) は、それぞれ、300 あるいは 40mg/kg の経口投与により MPTP による自発運動量の低下を抑制した。これに対して、本発明化合物は、10mg/kg あるいはそれ以下の投与量で抑制作用を示した。

【0107】試験例 4 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

パーキンソン氏病は、黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基く疾患である。ハロペリドール (ドパミン D_1/D_2 拮抗薬) を投与すると、シナプス後 D_2 受容体遮断によりカタレプシーが惹起される。このハロペリドール誘発カタレプシーは、薬物投与によってパーキンソン氏病を再現する古典的なモデルとして知られてい

* する [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、182 巻、327 頁、1990 年]。

【0108】5 週齢の雄性 ddY マウス (体重 22~24g, 日本 SLC) を 1 群 5 匹用いて実験を行った。ハロペリドール (Janssen 社製) を 0.3% CMC に懸濁し、1.0mg/kg をマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、0.3% CMC 懸濁液として、または Tween 80 を添加した後注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ (L-DOPA; 協和発酵工業社製) 及び塩酸ベンセラジド (benserazide HCl; 協和発酵工業社製) は 0.3% CMC 懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与 1 時間後に試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 [Tween 80 を添加した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) ; 対照] をそれぞれ経

口投与（マウス体重10g 当り0.1ml）し、試験化合物投与1時間後に、1匹ずつ、高さ4.5cm、幅1.0cmの台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。試験化合物は全て10mg/kg 経口投与し、また、対照薬はレドーパ100mg/kgおよびベンセラジド25mg/kg 併用とし腹腔内投与した。カタレプシースコアと判定基準を下記に示す。

【0109】

スコア カタレプシーの持続時間

0： 前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満

1： 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満

2： 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満

3： 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が5秒以上

4： 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、 * 20

* 後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上

5： 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

【0110】効果の判定は1群5匹のカタレプシースコアを合計し判定した（満点25点）。合計スコアが20点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は、5例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は、対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。また、試験化合物の50%有効投与量（ED₅₀）を求める場合には、各用量群10匹を用いて、カタレプシースコアが3以下の個体を作用ありと判定した。各用量群のカタレプシー緩解作用匹数から50%有効投与量をprobit法により算出した。

【0111】結果を第6表に示した。

【0112】

【表23】

第 6 表- 1

化合物 番号	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
0.3% Tween 80 (対照)	25	0	0	
L-ドーパ	18	4	28	107.5
+ ベンセラジド				
2	2	5	80	0.03
6	6	5	76	1.7
8	2	5	92	0.23
10	8	5	68	0.24
12	12	5	52	2.7
14	1	5	92	0.6
16	4	5	84	0.76
18	4	5	84	1.9
20	7	5	72	0.35
21	19	4	24	
22	20	3	20	
31	16	4	36	
32	17	4	32	
34	8	5	68	2.6
36	6	5	76	1.5
38	8	4	68	2.5
40	3	5	88	
44	17	3	32	
50	19	4	24	3.8
52	10	5	60	1.7

【0113】

【表 2 4】

第 6 表-2

化合物 番号	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
0.3% Tween 80 (対照)	25	0	0	
L-ドーパ	18	4	28	107.5
+ ベンセラジド				
54	18	5	28	
56	14	5	44	
63	17	3	32	
64	16	4	36	
67	9	5	64	
68	5	5	80	
70	14	4	44	
76	15	4	40	
78	18	3	28	
82	9	5	64	
84	17	4	32	
86	16	3	36	
90	14	4	44	
92	12	4	52	
103	16	3	36	
107	3	5	92	0.01
109	4	5	84	
110	20	3	20	
112	4	5	84	
113	19	3	24	

【0114】試験例5 6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) 誘発片側黒質-線条体ドパミン神経破壊ラットに及ぼす作用

齧歯類は、6-OHDAにより片側黒質-線条体を破壊すると破壊側の線条体のドパミン受容体の感受性が亢進し、これにドパミン作用増強物質の投与を行うと破壊側とは逆側に回転行動を起こす [アクタ・フィジオリジカ・スカンジナビア (Acta Physiol. Scand.)、367巻、69頁、1971年]。この動物モデルは、長い間パーキンソン氏病の優れた実験モデルとして位置づけられており、パーキンソン氏病治療薬の探索に用いられてきた [ニューロロジー・アンド・ニューロバイオロジー (Neurol. Neurobiol.)、33巻、1頁、1987年]。

【0115】雄性Sprague-Dawleyラット (体重200～240g, 日本SLC) に、ノルアドレナリンニューロンを保護する目的で、手術30分前にデシプラミン塩酸塩 (desipraminehydrochloride; シグマ社製; 蒸留水に溶解) 25m

* g/kg を腹腔内投与した。ペントバルビタールナトリウム (sodium pentobarbital; 大日本製薬社製) 麻酔 (30mg/kg, i.p.) 後、6-ヒドロキシドパミン臭化水素酸塩 [6-hydroxydopamine (6-OHDA) hydrobromide; シグマ社製] 8 μg を内側前脳束に注入して片側黒質-線条体神経を破壊した。6-OHDAは、0.05% L-アスコルビン酸 (和光純薬社製) を含有する生理食塩水に 2 μl となるように溶解し、3分かけて注入した。

【0116】術後10日以上経過した動物をプラスチックボウル (直径30cm) に静置後、アポモルヒネ (apomorphine; サンド社製; 生理食塩水に溶解) 0.1mg/kgを皮下投与し、投与後60分間に6-OHDA注入側とは逆方向に600回以上の回転行動を示す動物を選び出した。回転行動は、自動回転行動測定装置で計測を行い、180°回転した場合を1回と判定した。

【0117】試験化合物の懸濁液 (0.3% CMC懸濁) 経口投与 (1mg/kg) 30分後に、アポモルヒネ 0.1mg/kgを皮下投与し、5分毎150分間回転行動を観察した。同一個体

を用い、溶媒投与時と試験化合物投与時の総回転数を統計学的に比較検討した。ラットは、各々の実験の間、5日間休息させた。有意差検定は、Sign-Wilcoxon の検定により検定した。

* 【0118】結果を第7表に示した。
【0119】
【表25】

*

第7表

化合物 番号	総回転数(カウント数; 平均±S.E.M.)			
	アポモルヒネ投与群		(試験化合物+アポモルヒネ)投与群	
2	1102	± 94	1584	± 196*
8	1003	± 84	1406	± 155*
10	1097	± 147	1637	± 127*
14	1006	± 81	1378	± 216*
107	1041	± 51	1490	± 146*

* : $p < 0.05$

【0120】化合物(I)またはその薬理的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用することができる。本発明の製薬組成物は活性成分として、有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0121】経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体を用いられる。

【0122】また、注射剤の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な溶解補助剤および懸濁剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。化合物

(I)またはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効用量および投与回数、投与形態、

※患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当り、0.01~25mg/kgを3~4回に分けて投与する。

【0123】その他、化合物(I)はエアロゾル、微粉化した粉末もしくは噴霧溶液の形態で吸入によっても投与することができる。エアロゾル投与に対しては、本化合物を適当な製薬学的に許容される溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和性溶媒の組合せに溶解し、そして製薬学的に許容される噴霧基剤と混合して用いることができる。

【0124】以下に実施例および参考例によって本発明の態様を説明する。

【0125】

【実施例】

実施例1

(E)-8-(3,4-ジメトキシシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物1)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 75巻、114頁、1953年] 1.20g (6.06ミリモル) のジオキサン40ml-水20ml混合溶液に、3,4-ジメトキシ桂皮酸1.39g (6.67ミリモル) および3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩1.74g (9.09ミリモル) を加えた。該溶液をpH5.5に調整しながら室温で2時間攪拌した。反応液を中和し、クロロホルム50mlで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジオキサン10mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、20分間加熱還流した。冷却後中和し、クロロホルム20mlを加えた。有機層を分離した後、水層をさらにクロロホルム20mlで2回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

※50

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；2%メタノール／クロロホルム）で分離・精製し、トルエンより再結晶することにより、化合物1を1.06 g（収率47%）薄黄色針状晶として得た。

【0126】融点：268.8~269.1℃

元素分析値： $C_{19}H_{22}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 61.61, H 5.98, N 15.12

実測値(%)：C 61.99, H 6.00, N 14.91

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1694, 1641, 1514, 1492

NMR(DMSO- d_6 ;270MHz) δ (ppm)：13.35(1H, brs), 7.59(1H, d, J=16.2Hz), 7.27(1H, d, J=1.4Hz), 7.14(1H, dd, J=8.2, 1.4Hz), 6.99(1H, d, J=8.2Hz), 6.96(1H, d, J=16.2Hz), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 3.91(2H, q, J=7.0Hz), 3.83(3H, s), 3.79(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.14(3H, t, J=7.0Hz)

【0127】実施例2

(E)-8-(3,4-ジメトキシシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン（化合物2）

実施例1で得られた化合物1の1.20 g (3.24 ミリモル)をジメチルホルムアミド25mlに溶解し、これに、炭酸カリウム1.12 g (8.10 ミリモル) 次いでヨウ化メチル0.40 ml (6.49 ミリモル) を加え、50℃で30分間攪拌した。冷却後、不溶物を濾過により除き、濾液に水100mlを加えた。クロロホルム50mlで3回抽出後、抽出液を水で2回次いで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；40%酢酸エチル／ヘキサン）で分離・精製し、2-プロパノールより再結晶することにより、化合物2を840mg（収率68%）薄黄色針状晶として得た。

【0128】融点：190.4~191.3℃

元素分析値： $C_{20}H_{24}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値(%)：C 62.52, H 6.53, N 14.56

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1697, 1655, 1518

NMR(CDCl₃;270MHz) δ (ppm)：7.74(1H, d, J=15.5Hz), 7.18(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.08(1H, d, J=1.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 6.77(1H, d, J=15.5Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.06(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

【0129】実施例3

(E)-8-(2,3-ジメトキシシチリル)-1,3-ジエチルキサンチン（化合物3）

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0 g (10.1 ミリモル) および2,3-ジメトキシ桂皮酸2.52 g (12.1 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド／水より再結晶することにより、化合物3を1.72 g（収率46%）白色粉末として得た。

【0130】融点：287.5~289.4℃

元素分析値： $C_{19}H_{22}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 61.61, H 5.98, N 15.12

実測値(%)：C 61.56, H 6.11, N 14.83

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1697, 1656, 1500

NMR(DMSO- d_6 ;270MHz) δ (ppm)：13.64(1H, brs), 7.84(1H, d, J=16.8Hz), 7.29(1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.15~7.00(3H, m), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 3.94(2H, q, J=7.0Hz), 3.83(3H, s), 3.79(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.14(3H, t, J=7.0Hz)

【0131】実施例4

(E)-8-(2,3-ジメトキシシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン（化合物4）

化合物1の代わりに実施例3で得られた化合物3の1.60 g (4.32 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン／トルエンより再結晶することにより、化合物4を1.21 g（収率73%）薄黄色粉末として得た。

【0132】融点：194.9~195.6℃

20 元素分析値： $C_{20}H_{24}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値(%)：C 62.67, H 6.48, N 14.31

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1694, 1660, 1272

NMR(CDCl₃;270MHz) δ (ppm)：8.00(1H, d, J=16.8Hz), 7.19(1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 7.15~7.00(2H, m), 6.93(1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 4.26(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.05(3H, s), 3.91(3H, s), 3.90(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

【0133】実施例5

30 (E)-8-(2,4-ジメトキシシチリル)-1,3-ジエチルキサンチン（化合物5）

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50 g (12.6 ミリモル) および2,4-ジメトキシ桂皮酸2.89 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド／エタノールより再結晶することにより、化合物5を0.92 g（収率20%）黄色結晶として得た。

【0134】

融点：278.7~279.8℃

40 元素分析値： $C_{19}H_{22}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 61.61, H 5.98, N 15.12

実測値(%)：C 61.65, H 5.95, N 14.74

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1698, 1640, 1509, 1292

NMR(DMSO- d_6 ;270MHz) δ (ppm)：13.43(1H, brs), 7.77(1H, d, J=16.8Hz), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(1H, d, J=16.8Hz), 6.63(1H, d, J=2.5Hz), 6.60(1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.93(2H, q, J=6.9Hz), 3.89(3H, s), 3.82(3H, s), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

50 【0135】実施例6

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物6)

化合物1の代わりに実施例5で得られた化合物5の400mg (1.08ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物6を335mg (収率81%)黄色針状晶として得た。

【0136】融点: 195.9~196.7℃

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_4$ として

理論値(%): C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値(%): C 62.29, H 6.51, N 14.66

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1693, 1654, 1603, 1294

NMR (CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 7.93 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 6.97 (1H, d, J=15.8Hz), 6.53 (1H, d, J=8.3, 2.0Hz), 6.49 (1H, d, J=2.0Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 4.02 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

【0137】実施例7

(E)-1,3-ジエチル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル)キサンチン (化合物7)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および2,3,4-トリメトキシ桂皮酸2.3g (13.9ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物7を2.85g (収率57%)白色結晶として得た。

【0138】融点: 276.3~277.0℃

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_5$ として

理論値(%): C 59.99, H 6.04, N 13.99

実測値(%): C 60.26, H 6.24, N 14.28

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1696, 1655, 1500

NMR (CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 12.39 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=16.3Hz), 7.30 (1H, d, J=8.4Hz), 7.09 (1H, d, J=16.3Hz), 6.73 (1H, d, J=8.4Hz), 4.26 (2H, q, J=6.9Hz), 4.20 (2H, q, J=6.9Hz), 3.96 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s), 1.41 (3H, t, J=6.9Hz), 1.29 (3H, t, J=6.9Hz)

【0139】実施例8

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル)キサンチン (化合物8)

化合物1の代わりに実施例7で得られた化合物7の1.5g (3.75ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物8を1.32g (収率85%)無色針状晶として得た。

【0140】融点: 152.9~154.3℃

元素分析値: $C_{21}H_{26}N_4O_5$ として

理論値(%): C 60.86, H 6.32, N 13.52

実測値(%): C 61.04, H 6.44, N 13.79

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1695, 1655, 1498, 1289

NMR (CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 7.88 (1H, d, J=15.8Hz),

7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.01 (1H, d, J=15.8Hz), 6.72 (1H, d, J=8.9Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

【0141】実施例9

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)キサンチン (化合物9)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および4-メトキシ-2,3-ジメチル桂皮酸2.9g (13.9ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物9を0.80g (収率17%)白色結晶として得た。

【0142】融点: >280.0℃

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ として

理論値(%): C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値(%): C 65.24, H 6.61, N 15.29

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1697, 1642, 1496, 1270

NMR ($\text{DMSO}-d_6$; 270MHz) δ (ppm): 13.52 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=15.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2Hz), 6.82 (1H, d, J=15.8Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 3.81 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0143】実施例10

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物10)

化合物1の代わりに実施例9で得られた化合物9の500mg (1.36ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物10を493mg (収率95%)薄黄色針状晶として得た。

【0144】融点: 207.7~208.3℃

元素分析値: $C_{21}H_{26}N_4O_3$ として

理論値(%): C 65.95, H 6.85, N 14.65

実測値(%): C 66.24, H 6.99, N 14.69

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1698, 1651, 1267

NMR (CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 8.08 (1H, d, J=15.2Hz), 7.46 (1H, d, J=8.9Hz), 6.77 (1H, d, J=8.9Hz), 6.67 (1H, d, J=15.2Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.03 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

【0145】実施例11

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)キサンチン (化合物11)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および4-メトキシ-2,5-ジメチル桂皮酸2.9g (13.9ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物11を2.43g (収率52%)白色結晶として得た。

【0146】融点：>280℃

元素分析値：C₂₀H₂₄N₄O₃として

理論値(%)：C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値(%)：C 64.83, H 6.56, N 15.43

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1690, 1646, 1510, 1265

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：13.52(1H, brs), 7.82(1H, d, J=16.3Hz), 7.54(1H, s), 6.86(1H, d, J=16.3Hz), 6.82(1H, s), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 3.81(3H, s), 2.41(3H, s), 2.14(3H, s), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0147】実施例12

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン(化合物12)

化合物1の代わりに実施例11で得られた化合物11の1.10g(2.98ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物12を0.76g(収率67%)黄色針状晶として得た。

【0148】融点：235.4~236.1℃

元素分析値：C₂₁H₂₆N₄O₃として

理論値(%)：C 65.95, H 6.85, N 14.65

実測値(%)：C 65.56, H 6.93, N 14.64

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1689, 1657, 1510, 1263

NMR(CDCl₃;270MHz) δ(ppm)：7.97(1H, d, J=15.5Hz), 7.42(1H, s), 6.71(1H, d, J=15.5Hz), 6.66(1H, s), 4.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.05(3H, s), 3.86(3H, s), 2.48(3H, s), 2.23(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz)

【0149】実施例13

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物13)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0g(10.1ミリモル)および2,4-ジメトキシ-3-メチル桂皮酸2.04g(9.19ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物13を1.22g(収率32%)黄色粉末として得た。

【0150】融点：>275.0℃

元素分析値：C₂₀H₂₄N₄O₄として

理論値(%)：C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値(%)：C 62.28, H 6.42, N 14.22

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1696, 1635, 1592, 1499

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：7.75(1H, d, J=16.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(1H, d, J=16.5Hz), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 4.04(2H, q, J=6.9Hz), 3.95(2H, q, J=6.9Hz), 3.83(3H, s), 3.70(3H, s), 2.09(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0151】実施例14

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物14)

化合物1の代わりに実施例13で得られた化合物13の700mg(1.82ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物14を610mg(収率84%)薄黄色針状晶として得た。

【0152】融点：196.1~196.8℃

元素分析値：C₂₁H₂₆N₄O₄として

理論値(%)：C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値(%)：C 63.32, H 6.74, N 14.13

10 IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1695, 1649, 1498

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：7.81(1H, d, J=15.8Hz), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=15.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.6Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 4.01(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 3.85(3H, s), 3.70(3H, s), 2.10(3H, s), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0153】実施例15

(E)-1,3-ジエチル-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)キサンチン(化合物15)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0g(10.1ミリモル)および3,4-メチレンジオキシ桂皮酸2.33g(12.1ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物15を1.34g(収率38%)黄緑色粉末として得た。

【0154】融点：>275.0℃

元素分析値：C₁₈H₁₈N₄O₄として

理論値(%)：C 61.01, H 5.11, N 15.81

実測値(%)：C 61.16, H 5.03, N 15.80

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1685, 1638, 1499

30 NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：7.55(1H, d, J=16.3Hz), 7.30(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.9Hz), 6.96(1H, d, J=8.9Hz), 6.90(1H, d, J=16.3Hz), 6.07(2H, s), 4.05(2H, q, J=6.9Hz), 3.93(2H, q, J=6.9Hz), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.10(3H, t, J=6.9Hz)

【0155】実施例16

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)キサンチン(化合物16)

化合物1の代わりに実施例15で得られた化合物15の1.35g(3.81ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物16を940mg(収率67%)黄色針状晶として得た。

【0156】融点：219.4~219.6℃

元素分析値：C₁₉H₂₀N₄O₄として

理論値(%)：C 61.94, H 5.47, N 15.20

実測値(%)：C 62.09, H 5.41, N 15.16

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1687, 1657, 1569, 1498, 1443

50 NMR(CDCl₃;270MHz) δ(ppm)：7.70(1H, d, J=15.5Hz), 7.10(1H, d, J=1.6Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.73(1H, d, J=15.5Hz), 6.02(2H, s),

4. 21 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 09 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 04 (3H, s), 1. 38 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 26 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0157】実施例 1 7

(E)-8-[2-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル) ビニル]-1, 3-ジエチルキサンチン (化合物 1 7)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル 2. 85 g (14. 4 ミリモル) および 3-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル) アクリル酸 2. 70 g (13. 1 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 1 7 を 2. 45 g (収率 51%) 薄黄色粉末として得た。

【0158】融点 : >300 °C

元素分析値 : $C_{19}H_{20}N_4O_4$ として

理論値 (%) : C 61. 94, H 5. 47, N 15. 20

実測値 (%) : C 61. 97, H 5. 62, N 15. 07

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1682, 1637, 1511, 1310

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 7. 51 (1H, d, J=16. 2Hz), 7. 10 ~ 7. 03 (2H, m), 6. 89 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 87 (1H, d, J=16. 2Hz), 4. 27 (4H, s), 4. 05 (2H, q, J=6. 9Hz), 3. 93 (2H, q, J=6. 9Hz), 1. 22 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 13 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0159】実施例 1 8

(E)-8-[2-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル) ビニル]-1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 1 8)

化合物 1 の代わりに実施例 1 7 で得られた化合物 1 7 の 2. 00 g (5. 43 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物 1 8 を 1. 58 g (収率 76%) 黄色針状晶として得た。

【0160】融点 : 233. 1 ~ 233. 6 °C

元素分析値 : $C_{20}H_{22}N_4O_4$ として

理論値 (%) : C 62. 81, H 5. 79, N 14. 65

実測値 (%) : C 62. 55, H 5. 80, N 14. 60

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1689, 1654, 1509

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 7. 67 (1H, d, J=15. 8Hz), 7. 15 ~ 7. 05 (2H, m), 6. 88 (1H, d, J=8. 3Hz), 6. 75 (1H, d, J=15. 8Hz), 4. 30 (4H, s), 4. 21 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 08 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 03 (3H, s), 1. 39 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 35 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0161】実施例 1 9

(E)-8-(2, 3, 4-トリメトキシスチリル) テオフィリン (化合物 1 9)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジメチルウラシル 5. 00 g (29. 4 ミリモル) および 2, 3, 4-トリメトキシ桂皮酸 7. 71 g (32. 4 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を 2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物 1 9 を 3. 78 g (収率 35%) 黄土色粉末として得た。

【0162】融点 : 264. 8 ~ 266. 1 °C

元素分析値 : $C_{18}H_{20}N_4O_8$ として

理論値 (%) : C 58. 05, H 5. 41, N 15. 04

実測値 (%) : C 58. 28, H 5. 38, N 15. 20

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1697, 1651, 1505, 1297

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 12. 78 (1H, s), 7. 91 (1H, d, J=16. 8Hz), 7. 28 (1H, d, J=9. 4Hz), 7. 13 (1H, d, J=16. 8Hz), 6. 73 (1H, d, J=9. 4Hz), 3. 95 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 3. 90 (3H, s), 3. 69 (3H, s), 3. 54 (3H, s)

【0163】実施例 2 0

(E)-8-(2, 3, 4-トリメトキシスチリル) カフェイン (化合物 2 0)

化合物 1 の代わりに実施例 1 9 で得られた化合物 1 9 の 2. 00 g (5. 38 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物 2 0 を 1. 68 g (収率 81%) 薄黄色粉末として得た。

【0164】融点 : 186. 7 ~ 187. 9 °C

元素分析値 : $C_{18}H_{22}N_4O_6$ として

理論値 (%) : C 59. 06, H 5. 74, N 14. 50

実測値 (%) : C 59. 27, H 5. 72, N 14. 60

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1694, 1655, 1596, 1544, 1501, 1295

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 7. 90 (1H, d, J=16. 3Hz), 7. 28 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 01 (1H, d, J=16. 3Hz), 6. 72 (1H, d, J=7. 9Hz), 4. 04 (3H, s), 3. 97 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 3. 90 (3H, s), 3. 64 (3H, s), 3. 42 (3H, s)

【0165】実施例 2 1

(E)-8-(4-メトキシ-2, 3-ジメチルスチリル) テオフィリン (化合物 2 1)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジメチルウラシル 1. 74 g (10. 2 ミリモル) および 4-メトキシ-2, 3-ジメチル桂皮酸 2. 42 g (11. 8 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、化合物 2 1 を 750mg (収率 22%) 白色粉末として得た。

【0166】融点 : >275 °C

元素分析値 : $C_{18}H_{20}N_4O_6$ として

理論値 (%) : C 63. 51, H 5. 92, N 16. 46

実測値 (%) : C 63. 56, H 5. 82, N 16. 30

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1703, 1634, 1593

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 13. 45 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=16. 2Hz), 7. 53 (1H, d, J=8. 9Hz), 6. 88 (1H, d, J=8. 9Hz), 6. 79 (1H, d, J=16. 2Hz), 3. 80 (3H, s), 3. 75 (3H, s), 3. 25 (3H, s), 2. 32 (3H, s), 2. 12 (3H, s)

【0167】実施例 2 2

(E)-8-(4-メトキシ-2, 3-ジメチルスチリル) カフェイン (化合物 2 2)

化合物 1 の代わりに実施例 2 1 で得られた化合物 2 1 の 500mg (1. 47 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物 2 2 を 280mg (収率 54%) 薄黄色粉末と

して得た。

【0168】融点：>275℃

元素分析値：C₁₀H₂₂N₄O₈として

理論値(%)：C 64.39, H 6.25, N 15.80

実測値(%)：C 64.44, H 6.27, N 16.11

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1694, 1650, 1544, 1491, 1435

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：7.96(1H, d, J=15.5Hz),
7.73(1H, d, J=8.6Hz), 7.07(1H, d, J=15.5Hz), 6.90(1H,
d, J=8.6Hz), 4.02(3H, s), 3.82(3H, s), 3.48(3H, s), 3.
29(3H, s), 2.32(3H, s), 2.13(3H, s)

【0169】実施例23

(E)-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)テオフィリン
(化合物23)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル5.0 g (29.4 ミリ
モル) および3,4-メチレンジオキシ桂皮酸6.78 g (35.3
ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行っ
た。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再
結晶することにより、化合物23を1.20 g (収率13%)薄
黄色粉末として得た。

【0170】融点：>275℃

元素分析値：C₁₈H₁₄N₄O₄として

理論値(%)：C 58.99, H 4.32, N 17.16

実測値(%)：C 58.84, H 4.30, N 16.97

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1692, 1642, 1499

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：7.57(1H, d, J=16.1Hz),
7.09(1H, s), 7.07(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, d, J=7.9H
z), 6.88(1H, d, J=16.1Hz), 6.07(2H, s), 3.47(3H, s),
3.30(3H, s)

【0171】実施例24

(E)-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)カフェイン
(化合物24)

化合物1の代わりに実施例23で得られた化合物23の
2.32 g (7.13 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の
操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶
することにより、化合物24を1.54 g (収率64%)黄色針
状晶として得た。

【0172】融点：>300℃

元素分析値：C₁₇H₁₆N₄O₄として

理論値(%)：C 59.99, H 4.73, N 16.46

実測値(%)：C 59.98, H 4.66, N 16.38

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1702, 1663, 1545, 1506

NMR(CDCl₃;270MHz) δ(ppm)：7.72(1H, d, J=15.3Hz),
7.10(1H, d, J=1.5Hz), 7.06(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 6.84
(1H, d, J=7.9Hz), 6.73(1H, d, J=15.3Hz), 6.03(2H, s),
4.05(3H, s), 3.63(3H, s), 3.42(3H, s)

【0173】実施例25：

(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)テオフィリン(化
合物25)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル2.50 g (14.7 ミリ
モル) および2,3-ジメトキシ桂皮酸3.37 g (16.2 ミリモ

ル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得ら
れる粗結晶をエタノール/水より再結晶することによ
り、化合物25を1.03 g (収率41%)薄黄色針状晶とし
て得た。

【0174】融点：289.2~290.5℃

元素分析値：C₁₇H₁₈N₄O₄として

理論値(%)：C 59.64, H 5.29, N 16.36

実測値(%)：C 59.42, H 5.12, N 16.65

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1700, 1649, 1499, 1476, 1273

10 NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：13.60(1H, brs), 7.84
(1H, d, J=16.8Hz), 7.26(1H, d, J=6.9Hz), 7.15~7.00(3
H, m), 3.83(3H, s), 3.79(3H, s), 3.48(3H, s), 3.26(3H,
s)

【0175】実施例26

(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)カフェイン(化合物
26)

化合物1の代わりに実施例25で得られた化合物25の
1.10 g (3.22 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の
操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶す
ることにより、化合物26を570mg(収率50%)黄色針状晶
として得た。

【0176】融点：233.6~236.7℃

元素分析値：C₁₈H₂₀N₄O₄として

理論値(%)：C 60.66, H 5.65, N 15.72

実測値(%)：C 60.21, H 5.74, N 16.13

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1688, 1645, 1545, 1480

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：7.91(1H, d, J=16.0Hz),
7.52(1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.32(1H, d, J=16.0Hz), 7.1
0~7.05(2H, m), 4.03(3H, s), 3.84(3H, s), 3.79(3H,
s), 3.48(3H, s), 3.24(3H, s)

【0177】実施例27

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)テオフィリン(化
合物27)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル1.0 g (5.88 ミリ
モル) および2,4-ジメトキシ桂皮酸1.35 g (6.48 ミリモ
ル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得ら
れる粗結晶をジメチルホルムアミドより再結晶すること
により、化合物27を221mg(収率11%)薄黄色粒状晶とし
て得た。

40 【0178】融点：>280℃

元素分析値：C₁₇H₁₈N₄O₄として

理論値(%)：C 59.64, H 5.29, N 16.36

実測値(%)：C 59.51, H 5.34, N 16.58

IR(KBr) ν_{max}(cm⁻¹)：1705, 1650, 1607, 1505

NMR(DMSO-d₆;270MHz) δ(ppm)：13.40(1H, brs), 7.78
(1H, d, J=16.5Hz), 7.53(1H, d, J=8.3Hz), 6.93(1H, d, J=1
6.5Hz), 6.63(1H, d, J=2.3Hz), 6.60(1H, dd, J=8.3, 2.3H
z), 3.89(3H, s), 3.82(3H, s), 3.47(3H, s), 3.25(3H, s)

【0179】実施例28

50 (E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)カフェイン(化合物

28)

化合物1の代わりに実施例27で得られた化合物27の700mg(2.05ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物28を621mg(収率85%)黄色針状晶として得た。

【0180】融点：241.5~242.1℃

元素分析値： $C_{18}H_{20}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 60.66, H 5.65, N 15.72

実測値(%)：C 60.49, H 5.61, N 15.69

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1685, 1650, 1602, 1434

NMR(CDCl_3 ;270MHz) δ (ppm)：7.95(1H, d, J=15.8Hz), 7.48(1H, d, J=8.6Hz), 6.98(1H, d, J=15.8Hz), 6.54(1H, d, J=8.6, 2.3Hz), 6.49(1H, d, J=2.3Hz), 4.03(3H, s), 3.92(3H, s), 3.86(3H, s), 3.64(3H, s), 3.42(3H, s)

【0181】実施例29

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)テオフィリン(化合物29)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル1.0g(5.88ミリモル)および4-メトキシ-2,5-ジメチル桂皮酸1.33g(6.45ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミドより再結晶することにより、化合物29を393mg(収率20%)薄黄色粒状晶として得た。

【0182】融点：>280℃

元素分析値： $C_{18}H_{20}N_4O_5$ として

理論値(%)：C 63.51, H 5.92, N 16.46

実測値(%)：C 63.59, H 6.10, N 16.23

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1703, 1648, 1509, 1260

NMR($\text{DMSO}-d_6$;270MHz) δ (ppm)：13.48(1H, brs), 7.81(1H, d, J=16.2Hz), 7.50(1H, s), 6.82(1H, d, J=16.2Hz), 6.81(1H, s), 3.81(3H, s), 3.46(3H, s), 3.25(3H, s), 2.40(3H, s), 2.14(3H, s)

【0183】実施例30

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)カフェイン(化合物30)

化合物1の代わりに実施例29で得られた化合物29の300mg(0.88ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物30を211mg(収率68%)黄色針状晶として得た。

【0184】融点：>280℃

MS-EI m/e：354(M^+), 339(M^+-CH_3)

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1653, 1508

NMR(CDCl_3 ;270MHz) δ (ppm)：8.00(1H, d, J=15.3Hz), 7.42(1H, s), 6.72(1H, d, J=15.3Hz), 6.66(1H, s), 4.06(3H, s), 3.86(3H, s), 3.64(3H, s), 3.42(3H, s), 2.49(3H, s), 2.23(3H, s)

【0185】実施例31

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)テオフィ

リン(化合物31)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル1.0g(5.88ミリモル)および2,4-ジメトキシ-3-メチル桂皮酸1.44g(6.45ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物31を581mg(収率28%)薄黄色針状晶として得た。

【0186】融点：>280℃

元素分析値： $C_{18}H_{20}N_4O_4$ として

10 理論値(%)：C 60.67, H 5.65, N 15.72

実測値(%)：C 60.34, H 5.77, N 15.64

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1695, 1653, 1499, 1270

NMR($\text{DMSO}-d_6$;270MHz) δ (ppm)：13.52(1H, brs), 7.75(1H, d, J=16.2Hz), 7.55(1H, d, J=8.3Hz), 6.96(1H, d, J=16.2Hz), 6.84(1H, d, J=8.3Hz), 3.83(3H, s), 3.70(3H, s), 3.47(3H, s), 3.25(3H, s), 2.09(3H, s)

【0187】実施例32

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)カフェイン(化合物32)

20 化合物1の代わりに実施例31で得られた化合物31の300mg(0.84ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を塩化メチレン/エーテルより再結晶することにより、化合物32を239mg(収率77%)白色針状晶として得た。

【0188】融点：252.7~253.5℃

元素分析値： $C_{18}H_{22}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 61.61, H 5.98, N 15.13

実測値(%)：C 61.40, H 6.06, N 15.17

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1651, 1505

30 NMR(CDCl_3 ;270MHz) δ (ppm)：7.92(1H, d, J=15.8Hz), 7.42(1H, d, J=8.9Hz), 6.99(1H, d, J=15.8Hz), 6.70(1H, d, J=8.9Hz), 4.04(3H, s), 3.88(3H, s), 3.78(3H, s), 3.64(3H, s), 3.42(3H, s), 2.19(3H, s)

【0189】実施例33

(E)-8-(2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物33)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)および2,5-ジメチル桂皮酸3.20g(18.2ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/トルエンより再結晶することにより、化合物33を2.56g(収率50%)白色針状晶として得た。

【0190】融点：281.8~282.5℃

元素分析値： $C_{19}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

理論値(%)：C 66.46, H 6.97, N 15.50

実測値(%)：C 66.77, H 6.82, N 15.72

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1706, 1639, 1503

NMR($\text{DMSO}-d_6$;270MHz) δ (ppm)：7.84(1H, d, J=16.3Hz), 7.53(1H, s), 7.13(1H, d, J=7.4Hz), 7.06(1H, d, J=7.4Hz), 7.00(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=7.1Hz), 3.94(2

H, q, J=7.1Hz), 2.37(3H, s), 2.30(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.14(3H, t, J=7.1Hz)

【0191】実施例34

(E)-8-(2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物34)

化合物1の代わりに実施例33で得られた化合物33の2.00g(5.92ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物34を1.29g(収率62%)白色針状晶として得た。

【0192】融点: 190.3~190.7℃

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_2$ として

理論値(%): C 68.16, H 6.86, N 15.89

実測値(%): C 68.15, H 7.02, N 15.65

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1698, 1657

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.86(1H, d, J=15.8Hz), 7.71(1H, s), 7.23(1H, d, J=15.8Hz), 7.15(1H, d, J=7.9Hz), 7.09(1H, d, J=7.9Hz), 4.11~4.04(2H, m), 4.04(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 2.37(3H, s), 2.32(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0193】実施例35

(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物35)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)および4-エトキシ桂皮酸3.20g(16.7ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物35を2.97g(収率55%)薄黄色針状晶として得た。

【0194】融点: 296.7~298.6℃

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4O_3$ として

理論値(%): C 64.39, H 6.25, N 15.81

実測値(%): C 64.54, H 6.52, N 15.80

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1695, 1647, 1516, 1250

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 13.36(1H, brs), 7.59(1H, d, J=16.2Hz), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 6.96(2H, d, J=8.6Hz), 6.88(1H, d, J=16.2Hz), 4.11~4.04(4H, m), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0195】実施例36

(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物36)

化合物1の代わりに実施例35で得られた化合物35の1.60g(4.52ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物36を1.47g(収率88%)薄緑色針状晶として得た。

【0196】融点: 185.3~185.7℃

元素分析値: $C_{22}H_{24}N_4O_3$ として

理論値(%): C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値(%): C 65.28, H 6.85, N 15.18

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1693, 1666, 1515, 1248

NMR(CDCl₃; 270MHz) δ (ppm): 7.74(1H, d, J=15.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 6.92(2H, d, J=8.6Hz), 6.77(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.12~4.01(4H, m), 4.04(3H, s), 1.44(3H, t, J=6.9Hz), 1.38(3H, t, J=7.6Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz)

【0197】実施例37

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-プロポキシスチリル)キサンチン(化合物37)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)および4-プロポキシ桂皮酸3.43g(16.6ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物37を3.02g(収率54%)薄黄色針状晶として得た。

【0198】融点: >270℃

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ として

理論値(%): C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値(%): C 64.91, H 6.79, N 15.14

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1695, 1656, 1515, 1250

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 13.38(1H, brs), 7.59(1H, d, J=16.5Hz), 7.55(2H, d, J=8.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(1H, d, J=16.5Hz), 4.07(2H, q, J=7.3Hz), 4.00~3.90(4H, m), 1.81~1.67(2H, m), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz), 0.98(3H, t, J=7.3Hz)

【0199】実施例38

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-プロポキシスチリル)キサンチン(化合物38)

化合物1の代わりに実施例37で得られた化合物37の

1.70g(4.61ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物38を1.37g(収率78%)薄黄色針状晶として得た。

【0200】融点: 155.7~156.5℃

元素分析値: $C_{22}H_{26}N_4O_3$ として

理論値(%): C 65.92, H 6.85, N 14.65

実測値(%): C 65.72, H 7.05, N 14.59

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1696, 1665, 1513, 1246

NMR(CDCl₃; 270MHz) δ (ppm): 7.74(1H, d, J=15.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 6.92(2H, d, J=8.6Hz), 6.77(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.04(3H, s), 3.97(2H, t, J=6.6Hz), 1.90~1.77(2H, m), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.05(3H, t, J=7.3Hz)

【0201】実施例39

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)キサンチン(化合物39)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g(12.6ミリモル)および3-メトキシ桂皮酸2.48g(13.9ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる

粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物 3 9 を 2.10 g (収率 49%) 白色粉末として得た。

【0202】融点：270.6~272.5℃

元素分析値： $C_{18}H_{20}N_4O_3$ として

理論値(%)：C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値(%)：C 63.20, H 6.01, N 16.34

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1686, 1634, 1500

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：7.61(1H, d, J=16.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.9Hz), 7.20~7.18(2H, m), 7.07(1H, d, J=16.4Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 3.94(2H, q, J=6.8Hz), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.14(3H, t, J=6.8Hz)

【0203】実施例 4 0

(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-メトキシステリル)-7-メチルキサンチン (化合物 4 0)

化合物 1 の代わりに実施例 3 9 で得られた化合物 3 9 の 1.70 g (5.00 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 4 0 を 1.10 g (収率 62%) 薄黄色針状晶として得た。

【0204】融点：153.4~154.8℃

元素分析値： $C_{18}H_{22}N_4O_3$ として

理論値(%)：C 64.39, H 6.26, N 15.81

実測値(%)：C 64.34, H 6.38, N 15.82

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1656, 1541

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：7.64(1H, d, J=15.8Hz), 7.40~7.30(4H, m), 6.97~6.92(1H, m), 4.31~4.05(2H, m), 4.05(3H, s), 3.92(2H, q, J=7.0Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.13(3H, t, J=7.0Hz)

【0205】実施例 4 1

(E)-8-(4-ブトキシステリル)-1, 3-ジエチルキサンチン (化合物 4 1)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル 3.00 g (15.1 ミリモル) および 4-ブトキシ桂皮酸 3.67 g (16.7 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 4 1 を 3.04 g (収率 53%) 薄黄色針状晶として得た。

【0206】融点：257.9~261.3℃

元素分析値： $C_{21}H_{26}N_4O_3$ として

理論値(%)：C 65.95, H 6.85, N 14.65

実測値(%)：C 65.90, H 7.21, N 14.60

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1695, 1645, 1515, 1248

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：13.32(1H, brs), 7.59(1H, d, J=16.5Hz), 7.55(2H, d, J=8.9Hz), 6.97(2H, d, J=8.9Hz), 6.87(1H, d, J=16.5Hz), 4.10~3.90(6H, m), 1.76~1.66(2H, m), 1.51~1.40(2H, m), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz), 0.94(3H, t, J=7.3Hz)

【0207】実施例 4 2

(E)-8-(4-ブトキシステリル)-1, 3-ジエチル-7-メチル

キサンチン (化合物 4 2)

化合物 1 の代わりに実施例 4 1 で得られた化合物 4 1 の 1.50 g (3.92 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 4 2 を 982mg (収率 63%) 薄黄色針状晶として得た。

【0208】融点：123.4~123.6℃

元素分析値： $C_{22}H_{22}N_4O_3$ として

理論値(%)：C 66.65, H 7.11, N 14.13

10 実測値(%)：C 66.81, H 7.31, N 14.01

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1693, 1665, 1513, 1251

NMR(CDCl $_3$; 270MHz) δ (ppm)：7.74(1H, d, J=15.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.9Hz), 6.92(2H, d, J=8.9Hz), 6.76(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.04(3H, s), 4.02(2H, q, J=6.6Hz), 1.84~1.74(2H, m), 1.58~1.44(2H, m), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 0.99(3H, t, J=7.3Hz)

【0209】実施例 4 3

20 (E)-1, 3-ジエチル-8-(4-メチルステリル) キサンチン (化合物 4 3)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル 3.00 g (15.1 ミリモル) および 4-メチル桂皮酸 2.70 g (16.7 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物 4 3 を 2.64 g (収率 54%) 薄黄色針状晶として得た。

【0210】融点：>280℃

元素分析値： $C_{18}H_{20}N_4O_2$ として

理論値(%)：C 66.65, H 6.21, N 17.27

実測値(%)：C 66.53, H 6.27, N 17.14

30 IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1644, 1518, 1490

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：13.53(1H, brs), 7.62(1H, d, J=16.5Hz), 7.52(2H, d, J=7.9Hz), 7.24(2H, d, J=7.9Hz), 6.98(1H, d, J=16.5Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 2.33(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0211】実施例 4 4

(E)-1, 3-ジエチル-7-メチル-8-(4-メチルステリル) キサンチン (化合物 4 4)

40 化合物 1 の代わりに実施例 4 3 で得られた化合物 4 3 の 1.50 g (4.62 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 4 4 を 1.39 g (収率 89%) 黄色針状晶として得た。

【0212】融点：170.8~171.5℃

元素分析値： $C_{19}H_{22}N_4O_2$ として

理論値(%)：C 67.44, H 6.55, N 16.56

実測値(%)：C 67.58, H 6.65, N 16.68

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1687, 1650, 1542, 1516

50 NMR(CDCl $_3$; 270MHz) δ (ppm)：7.77(1H, d, J=15.8Hz), 7.48(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 6.87(1H, d,

J=15.8Hz), 4.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.05(3H, s), 2.39(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz)

【0213】実施例45

(E)-1,3-ジエチル-8-(2-メトキシスチリル)キサンチン (化合物45)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5 g (12.6 ミリモル) および2-メトキシ桂皮酸2.48 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物45を990mg(収率24%)黄色粒状晶として得た。

【0214】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{18}H_{20}N_4O_3$ として

理論値(%): C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値(%): C 63.28, H 5.86, N 16.43

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1694, 1640, 1501

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.85(1H, d, J=16.8Hz), 7.62(1H, d, J=7.6Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 7.11 ~ 6.98(3H, m), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 3.97 ~ 3.89(2H, m), 3.89(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0215】実施例46

(E)-1,3-ジエチル-8-(2-メトキシスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物46)

化合物1の代わりに実施例45で得られた化合物45の1.5 g (4.41 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物46を800mg(収率51%)黄色針状晶として得た。

【0216】融点: 189.6 ~ 190.0 °C

元素分析値: $C_{19}H_{22}N_4O_3$ として

理論値(%): C 64.39, H 6.26, N 15.81

実測値(%): C 64.18, H 6.25, N 15.77

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1697, 1649

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.94(1H, d, J=15.8Hz), 7.88(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 7.41 ~ 7.34(1H, m), 7.31(1H, d, J=15.8Hz), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 7.02(1H, t, J=7.4Hz), 4.11 ~ 4.02(2H, m), 4.02(3H, s), 3.96 ~ 3.90(2H, m), 3.90(3H, s), 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.13(3H, t, J=7.2Hz)

【0217】実施例47

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)キサンチン (化合物47)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50 g (12.6 ミリモル) および4-メトキシ-3-メチル桂皮酸3.00 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物47を1.70 g (収率36%)白色綿状晶として得た。

【0218】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{18}H_{22}N_4O_3$ として

理論値(%): C 64.39, H 6.23, N 15.81

実測値(%): C 64.05, H 6.34, N 15.74

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1689, 1644, 1510, 1459

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.56(1H, d, J=16.3Hz), 7.45(1H, s), 7.44(1H, d, J=8.2Hz), 6.98(1H, d, J=8.2Hz), 6.87(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=7.1Hz), 3.93(2H, q, J=7.0Hz), 3.82(3H, s), 2.18(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.13(3H, t, J=7.0Hz)

10 【0219】実施例48

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物48)

化合物1の代わりに実施例47で得られた化合物47の1.27 g (3.36 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物48を1.01 g (収率82%)黄色針状晶として得た。

【0220】融点: 176.5 ~ 177.6 °C

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ として

20 理論値(%): C 65.20, H 6.57, N 15.21

実測値(%): C 65.22, H 6.75, N 15.22

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1687, 1648, 1542, 1505, 1434

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.65(1H, s), 7.58(1H, d, J=15.8Hz), 7.57 ~ 7.53(1H, m), 7.16(1H, d, J=15.8Hz), 6.97(1H, d, J=8.9Hz), 4.10 ~ 4.01(2H, m), 4.01(3H, s), 3.91(2H, q, J=6.9Hz), 3.88(3H, s), 2.19(3H, s), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.12(3H, t, J=6.9Hz)

【0221】実施例49

30 (E)-8-(2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物95)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50 g (12.6 ミリモル) および2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシ桂皮酸3.77 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物95を2.01 g (収率38%)黄色粉末として得た。

【0222】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{18}H_{17}BrN_4O_4 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値(%): C 49.39, H 4.03, N 12.80

40 実測値(%): C 49.42, H 3.75, N 12.67

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1691, 1651, 1497

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.78(1H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, s), 7.30(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.2Hz), 6.13(2H, s), 4.05(2H, q, J=6.9Hz), 3.93(2H, q, J=6.9Hz), 1.24(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0223】実施例50

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物96)

化合物1の代わりに実施例49で得られた化合物95の2.20 g (5.08 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の

81

操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 9 6 を 1.17 g (収率 52%) 薄黄色粉末として得た。

【0 2 2 4】融点 : 255.1~256.0 °C

元素分析値 : $C_{19}H_{19}BrN_4O_4$ として

理論値 (%) : C 51.02, H 4.28, N 12.53

実測値 (%) : C 50.94, H 4.15, N 12.39

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1693, 1651

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.87 (1H, d, J=15.8Hz), 7.77 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=15.8Hz), 7.32 (1H, s), 6.15 (2H, s), 4.10~4.03 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz)

【0 2 2 5】実施例 5 1

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシシスチリル)キサンチン (化合物 1 0 6)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.50 g (12.6 ミリモル) および 3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシ桂皮酸 3.31 g (14.9 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物 1 0 6 を 600mg (収率 53%) 白色粉末として得た。

【0 2 2 6】融点 : >270 °C

元素分析値 : $C_{19}H_{20}N_4O_6$ として

理論値 (%) : C 59.37, H 5.24, N 14.58

実測値 (%) : C 59.41, H 5.26, N 14.66

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1689, 1654, 1640, 1506

錠剤 1 錠あたりの組成

化合物 2	2 0	mg
ラクトース	1 4 3 . 4	mg
馬鈴薯でんぷん	3 0	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0 . 6	mg
	2 0 0	mg

【0 2 3 1】実施例 5 4 細粒剤

常法により次の組成からなる細粒剤を作成した。

細粒剤 1 包あたりの組成

化合物 1 0 7	2 0	mg
ラクトース	6 5 5	mg
とうもろこしでんぷん	2 8 5	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 0	mg
	1, 0 0 0	mg

【0 2 3 3】実施例 5 5 カプセル剤

82

* NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.54 (1H, d, J=16.6Hz), 6.94 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=16.6Hz), 6.04 (2H, s), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 3.97~3.88 (2H, m), 3.88 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz)

【0 2 2 7】実施例 5 2

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシシスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 1 0 7)

化合物 1 の代わりに実施例 5 1 で得られた化合物 1 0 6 の 2.00 g (5.20 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を 2-プロパノールより再結晶することにより、化合物 1 0 7 を 730mg (収率 35%) 黄色粉末として得た。

【0 2 2 8】融点 : 201.5~202.3 °C

元素分析値 : $C_{20}H_{22}N_4O_6$ として

理論値 (%) : C 60.29, H 5.57, N 14.06

実測値 (%) : C 60.18, H 5.72, N 13.98

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1694, 1650, 1543, 1512, 1433

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.23 (1H, d, J=15.8Hz), 7.20 (1H, d, J=1.0Hz), 7.09 (1H, d, J=1.0Hz), 6.05 (2H, s), 4.09~4.02 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.94~3.89 (2H, m), 3.89 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 2 2 9】実施例 5 3 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成した。

【0 2 3 0】

【表 2 6】

※ 【0 2 3 2】

【表 2 7】

★ ★ 常法により次の組成からなるカプセル剤を作成した。

【0234】

【表28】

カプセル剤1錠あたりの組成

化合物8	20 mg
アビセル	99.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	120 mg

【0235】実施例56 注射剤

* 【0236】

常法により次の組成からなる注射剤を作成した。

* 【表29】

注射剤1バイアルあたりの組成

化合物10	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml
	2.00 ml

【0237】実施例57 シロップ剤

※ 【0238】

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成した。

※ 【表30】

シロップ剤1瓶あたりの組成

化合物14	20 mg
精製白糖	30 mg
p-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル	40 mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル	10 mg
ストロベリーフフレーバー	0.1 ml
水	99.8 ml
	100 ml

【0239】参考例1:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物49)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.00g(10.1ミリモル)および2-クロロ-3,4-ジメトキシ桂皮酸2.94g(12.1ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物49を2.19g(収率54%)薄黄色針状晶として得た。

【0240】融点: 278.0~280.9℃

元素分析値: $C_{19}H_{21}ClN_4O_4$ として

理論値(%): C 56.36, H 5.22, N 13.83

実測値(%): C 56.13, H 5.21, N 13.67

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1705, 1642, 1499NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.88(1H, d, J=16.3Hz),

★ 7.64(1H, d, J=8.9Hz), 7.13(1H, d, J=8.9Hz), 7.00(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=7.1Hz), 3.98~3.88(2H, m), 3.88(3H, s), 3.77(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

40 【0241】参考例2:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物50)

化合物1の代わりに参考例1で得られた化合物49の1.80g(4.45ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物50を1.20g(収率64%)黄色針状晶として得た。

【0242】融点: 204.6~205.4℃

元素分析値: $C_{20}H_{23}ClN_4O_4$ として

理論値(%): C 57.34, H 5.53, N 13.37

★ 50

実測値(%) : C 57.46, H 5.67, N 13.10

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1696, 1657, 1496, 1439, 1292

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.92(1H, d, J=15.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.9Hz), 7.29(1H, d, J=15.8Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 4.11~4.03(2H, m), 4.03(3H, s), 3.96~3.90(2H, m), 3.90(3H, s), 3.77(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0243】参考例3:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)テオフィリン(化合物51)

2-クロロ-3,4-ジメトキシ桂皮酸3.93g(16.2ミリモル)をピリジン57mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル1.26ml(17.6ミリモル)を加えた。60℃で1.5時間攪拌後、5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル2.50g(14.7ミリモル)のジクロロメタン(58ml)溶液を氷冷下滴下した。さらに反応液を室温で40分間攪拌後、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶を2N水酸化ナトリウム水溶液68ml、ジオキサン68mlおよび水34mlの混合溶媒に溶解し、30分間加熱還流した。冷却後、反応液を濃塩酸で中和し、析出した結晶を濾取し、水で洗浄、乾燥した。これをジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物51を1.55g(収率30%)薄黄色針状晶として得た。

【0244】融点: 241.6~242.6℃

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_4$ として

理論値(%) : C 54.18, H 4.54, N 14.86

実測値(%) : C 54.31, H 4.54, N 14.43

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1704, 1653, 1496, 1300

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.88(1H, d, J=16.2Hz), 7.62(1H, d, J=8.9Hz), 7.13(1H, d, J=8.9Hz), 6.97(1H, d, J=16.2Hz), 3.88(3H, s), 3.77(3H, s), 3.47(3H, s), 3.25(3H, s)

【0245】参考例4:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)カフェイン(化合物52)

化合物1の代わりに参考例3で得られた化合物51の1.0g(2.66ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物52を840mg(収率81%)黄色粉末として得た。

【0246】融点: 284.6~288.0℃

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_4$ として

理論値(%) : C 55.31, H 4.59, N 14.33

実測値(%) : C 55.40, H 4.83, N 14.09

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1688, 1650, 1493, 1290

NMR(CDCl $_3$; 270MHz) δ (ppm) : 8.10(1H, d, J=15.8Hz), 7.43(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, d, J=15.8Hz), 4.06(3H, s), 3.93(3H, s), 3.90(3H, s), 3.64(3H, s), 3.42(3H, s)

【0247】参考例5:

(E)-8-(3,4-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物53)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g(12.6ミリモル)および3,4-ジフルオロ桂皮酸2.79g(15.2ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物53を2.12g(収率49%)灰色板状晶として得た。

【0248】融点: >300℃

10 元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 58.95, H 4.65, N 16.17

実測値(%) : C 59.25, H 4.59, N 16.42

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1688, 1640, 1519

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.78(1H, dd, J=11.4, 7.1Hz), 7.60(1H, d, J=16.3Hz), 7.50~7.45(2H, m), 7.07(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 3.94(2H, q, J=7.1Hz), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.14(3H, t, J=7.1Hz)

【0249】参考例6:

(E)-8-(3,4-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物54)

化合物1の代わりに参考例5で得られた化合物53の1.70g(4.91ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物54を1.29g(収率73%)黄色針状晶として得た。

【0250】融点: 208.5~210.8℃

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 59.99, H 5.03, N 15.54

実測値(%) : C 60.09, H 5.04, N 15.19

30 IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1688, 1652, 1545, 1520, 1441

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 8.02(1H, ddd, J=12.4, 7.7, 2.0Hz), 7.65~7.60(1H, m), 7.61(1H, d, J=15.8Hz), 7.54~7.43(1H, m), 7.40(1H, d, J=15.8Hz), 4.08~4.04(2H, m), 4.04(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0251】参考例7:

(E)-8-(3-ブromo-4-メトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物55)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.00g(10.1ミリモル)および3-ブromo-4-メトキシ桂皮酸2.72g(10.6ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物55を726mg(収率17%)薄茶色針状晶として得た。

【0252】融点: >280℃

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 51.57, H 4.57, N 13.36

実測値(%) : C 51.33, H 4.56, N 13.17

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1694, 1648, 1506, 1281, 1260

50 NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 13.52(1H, brs), 7.87

87

(1H, d, J=2.0Hz), 7.63(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.56(1H, d, J=16.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.93(2H, q, J=6.9Hz), 3.89(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0253】参考例8:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物56)

化合物1の代わりに参考例7で得られた化合物55の400mg(0.95ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物56を332mg(収率80%)薄黄色針状晶として得た。

【0254】融点: 219.1~223.7℃

元素分析値: $C_{19}H_{21}BrN_4O_3$ として

理論値(%): C 52.67, H 4.88, N 12.93

実測値(%): C 52.79, H 4.97, N 12.70

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1686, 1651, 1541, 1501, 1435

NMR(CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 7.83(1H, d, J=2.0Hz), 7.69(1H, d, J=15.8Hz), 7.48(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 6.78(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.06(3H, s), 3.95(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz)

【0255】参考例9:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシチリル)テオフィリン(化合物57)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル2.00g(11.8ミリモル)および3-ブロモ-4-メトキシ桂皮酸3.32g(12.9ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミドより再結晶することにより、化合物57を2.00g(収率43%)薄黄色粉末として得た。

【0256】融点: >280℃

元素分析値: $C_{18}H_{16}BrN_4O_3$ として

理論値(%): C 49.12, H 3.86, N 14.32

実測値(%): C 49.16, H 3.80, N 14.06

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1691, 1644, 1598, 1499, 1257

NMR($\text{DMSO}-d_6$; 270MHz) δ (ppm): 13.41(1H, brs), 7.84(1H, d, J=2.0Hz), 7.61(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.56(1H, d, J=16.3Hz), 7.15(1H, d, J=8.4Hz), 6.92(1H, d, J=16.3Hz), 3.89(3H, s), 3.47(3H, s), 3.26(3H, s)

【0257】参考例10:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシチリル)カフェイン(化合物58)

化合物1の代わりに参考例9で得られた化合物57の1.00g(2.56ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物58を877mg(収率85%)黄色粉末として得た。

【0258】融点: 283.3~283.4℃

元素分析値: $C_{17}H_{17}BrN_4O_3$ として

88

理論値(%): C 50.39, H 4.23, N 13.83

実測値(%): C 50.04, H 4.00, N 13.49

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1693, 1654, 1500

NMR(CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 7.82(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(1H, d, J=15.8Hz), 7.47(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 6.78(1H, d, J=15.8Hz), 4.07(3H, s), 3.95(3H, s), 3.62(3H, s), 3.42(3H, s)

【0259】参考例11:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物59)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)および2-ブロモ-4,5-ジメトキシ桂皮酸4.78g(17.2ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物59を3.34g(収率49%)薄黄色針状晶として得た。

【0260】融点: >285℃

元素分析値: $C_{20}H_{22}BrN_4O_4$ として

理論値(%): C 50.79, H 4.71, N 12.47

20 実測値(%): C 50.49, H 4.64, N 12.36

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1693, 1621, 1509, 1260

NMR($\text{DMSO}-d_6$; 270MHz) δ (ppm): 13.65(1H, brs), 7.81(1H, d, J=16.3Hz), 7.37(1H, s), 7.20(1H, s), 7.06(1H, d, J=16.3Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 3.95(2H, q, J=6.9Hz), 3.86(3H, s), 3.82(3H, s), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.15(3H, t, J=6.9Hz)

【0261】参考例12:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物60)

30 化合物1の代わりに参考例11で得られた化合物59の1.50g(3.34ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物60を1.43g(収率92%)黄色針状晶として得た。

【0262】融点: 234.2~234.9℃

元素分析値: $C_{20}H_{22}BrN_4O_4$ として

理論値(%): C 51.85, H 5.00, N 12.09

実測値(%): C 51.96, H 4.95, N 11.90

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1688, 1648, 1504, 1307, 1261

40 NMR(CDCl_3 ; 270MHz) δ (ppm): 8.01(1H, d, J=15.8Hz), 7.11(1H, s), 7.09(1H, s), 6.76(1H, d, J=15.8Hz), 4.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.08(3H, s), 3.95(3H, s), 3.92(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

【0263】参考例13:

(E)-8-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物61)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル1.50g(7.57ミリモル)および4,5-ジメトキシ-2-ニトロ桂皮酸2.11g(8.33ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を

50

行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物 6 1 を 1.22 g (収率 39%) オレンジ色針状晶として得た。

【0264】融点：283.6℃～284.2℃

元素分析値： $C_{19}H_{21}N_5O_6$ として

理論値(%)：C 54.94, H 5.09, N 16.86

実測値(%)：C 54.90, H 5.07, N 16.88

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1641, 1520

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：7.99(1H, d, J=16.3Hz), 7.61(1H, s), 7.38(1H, s), 7.15(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.98(3H, s), 3.95(2H, q, J=6.9Hz), 3.89(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.15(3H, t, J=6.9Hz)

【0265】参考例 14：

(E)-8-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 6 2)

化合物 1 の代わりに参考例 13 で得られた化合物 6 1 の 822mg (1.98ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 6 2 を 762mg (収率 90%) オレンジ色針状晶として得た。

【0266】融点：246.3～246.8℃

元素分析値： $C_{20}H_{23}N_5O_6$ として

理論値(%)：C 55.94, H 5.40, N 16.31

実測値(%)：C 55.98, H 5.42, N 16.43

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1657, 1519, 1273

NMR($CDCl_3$; 270MHz) δ (ppm)：8.27(1H, d, J=15.8Hz), 7.66(1H, s), 7.03(1H, s), 6.77(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.10(3H, s), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.05(3H, s), 4.00(3H, s), 1.37(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

【0267】参考例 15：

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-2-ニトロスチリル)キサンチン (化合物 6 3)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.50 g (12.6ミリモル) および 3-メトキシ-2-ニトロ桂皮酸 3.10 g (13.9ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 6 3 を 2.28 g (収率 47%) オレンジ色針状晶として得た。

【0268】融点：>285℃

元素分析値： $C_{18}H_{19}N_5O_6$ として

理論値(%)：C 56.10, H 4.97, N 18.17

実測値(%)：C 56.37, H 4.88, N 17.85

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1695, 1640, 1533

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：13.88(1H, brs), 7.60～7.56(2H, m), 7.39(1H, d, J=16.3Hz), 7.32(1H, dd, J=6.9, 3.0Hz), 7.21(1H, d, J=16.3Hz), 4.05(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 3.91(3H, s), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0269】参考例 16：

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-2-ニトロスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 6 4)

化合物 1 の代わりに参考例 15 で得られた化合物 6 3 の 688mg (1.79ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 6 4 を 623mg (収率 87%) 黄色針状晶として得た。

【0270】融点：258.4～259.9℃

元素分析値： $C_{19}H_{21}N_5O_6$ として

10 理論値(%)：C 57.14, H 5.30, N 17.53

実測値(%)：C 57.26, H 5.34, N 17.26

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1697, 1546, 1530

NMR($CDCl_3$; 270MHz) δ (ppm)：7.62(1H, d, J=15.3Hz), 7.46(1H, dd, J=8.4, 7.9Hz), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(1H, d, J=15.3Hz), 4.19(2H, q, J=6.9Hz), 4.08(2H, q, J=6.9Hz), 4.05(3H, s), 3.94(3H, s), 1.36(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz)

【0271】参考例 17：

20 (E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロスチリル)キサンチン (化合物 6 5)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 3.00 g (15.1ミリモル) および 3-フルオロ桂皮酸 2.77 g (16.7ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 6 5 を 1.96 g (収率 40%) 薄黄色粉末として得た。

【0272】融点：>270℃

元素分析値： $C_{17}H_{17}FN_5O_2$ として

理論値(%)：C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値(%)：C 61.90, H 5.21, N 17.15

30 IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1692, 1622, 1501

NMR(CF_3COOD ; 270MHz) δ (ppm)：11.6(1H, brs), 8.05(1H, d, J=16.5Hz), 7.56～7.46(2H, m), 7.38(1H, d, J=9.2Hz), 7.29～7.22(1H, m), 7.19(1H, d, J=16.5Hz), 4.43～4.03(4H, m), 1.52(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(3H, t, J=6.9Hz)

【0273】参考例 18：

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 6 6)

40 化合物 1 の代わりに参考例 17 で得られた化合物 6 5 の 1.80 g (5.49ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 6 6 を 1.04 g (収率 55%) 白色針状晶として得た。

【0274】融点：178.2～179.4℃

元素分析値： $C_{18}H_{19}FN_5O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値(%)：C 62.33, H 5.67, N 16.15

実測値(%)：C 62.19, H 5.63, N 16.26

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ ：1694, 1650

50 NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：7.75(1H, dd, J=10.1, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=15.8Hz), 7.63～7.60(1H, m), 7.50～7.42(1H, m), 7.44(1H, d, J=15.8Hz), 7.19(1H, dt, J=2.0,

0, 8. 3Hz), 4. 10~4. 05(2H, m), 4. 05(3H, s), 3. 92(2H, q, J=7. 0Hz), 1. 26(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 13(3H, t, J=7. 0Hz)

【0275】参考例19:

(E)-8-(3, 5-ジメトキシスチリル)-1, 3-ジエチルキサンチン (化合物67)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル3. 00g (15. 1 ミリモル) および3, 5-ジメトキシ桂皮酸3. 48g (16. 7 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物67を2. 74g (収率49%)白色粉末として得た。

【0276】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4O_4 \cdot 0. 5H_2O$ として

理論値(%): C 60. 15, H 6. 11, N 14. 77

実測値(%): C 60. 41, H 6. 15, N 15. 02

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1686, 1638, 1587

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7. 57(1H, d, J=16. 5Hz), 7. 07(1H, d, J=16. 5Hz), 6. 79(2H, d, J=2. 0Hz), 6. 50(1H, t, J=2. 0Hz), 4. 06(2H, q, J=7. 0Hz), 3. 94(2H, q, J=6. 9Hz), 3. 79(6H, s), 1. 26(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 14(3H, t, J=6. 9Hz)

【0277】参考例20:

(E)-8-(3, 5-ジメトキシスチリル)-1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物68)

化合物1の代わりに参考例19で得られた化合物67の3. 00g (8. 11 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物68を2. 28g (収率73%)黄色針状晶として得た。

【0278】融点: 184. 2~185. 3 °C

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4O_4$ として

理論値(%): C 62. 49, H 6. 29, N 14. 57

実測値(%): C 62. 66, H 6. 48, N 14. 65

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1690, 1659, 1595

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7. 60(1H, d, J=15. 7Hz), 7. 35(1H, d, J=15. 7Hz), 6. 98(2H, d, J=2. 2Hz), 6. 51(1H, t, J=2. 2Hz), 4. 11~4. 01(2H, m), 4. 05(3H, s), 3. 92(2H, q, J=7. 0Hz), 3. 80(6H, s), 1. 26(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 13(3H, t, J=7. 0Hz)

【0279】参考例21:

(E)-8-(3-クロロスチリル)-1, 3-ジエチルキサンチン (化合物69)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル3. 50g (17. 7 ミリモル) および3-クロロ桂皮酸3. 55g (19. 4 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物69を2. 57g (収率42%)白色板状晶として得た。

【0280】融点: >280 °C

元素分析値: $C_{17}H_{17}ClN_4O_2$ として

理論値(%): C 59. 22, H 4. 97, N 16. 25

実測値(%): C 59. 12, H 5. 01, N 16. 30

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1689, 1640, 1490

NMR(CF_3COOD ; 270MHz) δ (ppm): 8. 35(1H, d, J=16. 4Hz), 8. 01(1H, s), 7. 52~7. 36(3H, m), 7. 14(1H, d, J=16. 4Hz), 4. 37~4. 23(4H, m), 1. 45(3H, t, J=6. 8Hz), 1. 34(3H, t, J=6. 9Hz)

【0281】参考例22:

(E)-8-(3-クロロスチリル)-1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物70)

10 化合物1の代わりに参考例21で得られた化合物69の3. 00g (8. 72 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物70を1. 41g (収率45%)薄黄色粉末として得た。

【0282】融点: 134. 0~134. 4 °C

元素分析値: $C_{18}H_{19}ClN_4O_2 \cdot H_2O$ として

理論値(%): C 57. 37, H 5. 62, N 14. 87

実測値(%): C 57. 67, H 5. 51, N 14. 92

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1688, 1656, 1545

20 NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7. 98(1H, s), 7. 72(1H, t, J=2. 0Hz), 7. 63(1H, d, J=15. 8Hz), 7. 49~7. 39(3H, m), 4. 11~4. 03(2H, m), 4. 05(3H, s), 3. 92(2H, q, J=6. 9Hz), 1. 26(3H, t, J=6. 9Hz), 1. 13(3H, t, J=6. 9Hz)

【0283】参考例23:

(E)-1, 3-ジエチル-8-(α -メチルスチリル)キサンチン (化合物71)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル2. 00g (10. 1 ミリモル) および α -メチル桂皮酸1. 80g (11. 1 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物71を1. 63g (収率50%)白色針状晶として得た。

【0284】融点: 250. 8~252. 0 °C

元素分析値: $C_{18}H_{20}N_4O_2$ として

理論値(%): C 66. 65, H 6. 21, N 17. 27

実測値(%): C 66. 62, H 6. 30, N 17. 31

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 1696, 1657, 1493

40 NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 13. 44(1H, brs), 7. 61(1H, d, J=1. 3Hz), 7. 49~7. 30(6H, m), 4. 07(2H, q, J=7. 0Hz), 3. 95(2H, q, J=6. 9Hz), 2. 31(3H, d, J=1. 3Hz), 1. 26(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 14(3H, t, J=6. 9Hz)

【0285】参考例24:

(E)-1, 3-ジエチル-7-メチル-8-(α -メチルスチリル)キサンチン (化合物72)

化合物1の代わりに参考例23で得られた化合物71の1. 00g (3. 09 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物72を800mg (収率77%)白色針状晶として得た。

【0286】融点: 137. 2~139. 3 °C

50 元素分析値: $C_{19}H_{22}N_4O_2$ として

理論値(%) : C 67.44, H 6.55, N 16.56

実測値(%) : C 67.01, H 6.73, N 16.62

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1699, 1654, 1537

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.52~7.32 (5H, m), 7.00 (1H, d, J=1.3Hz), 4.04 (2H, q, J=7.2Hz), 4.00 (3H, s), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 2.29 (3H, d, J=1.3Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0287】参考例 25 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-トリフルオロメチルスチリル)キサンチン (化合物 73)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.20 g (11.2 ミリモル) および 4-トリフルオロメチル桂皮酸 2.66 g (12.3 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 73 を 2.09 g (収率 49%) 白色粉末として得た。

【0288】融点 : $>280^{\circ}\text{C}$

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 57.14, H 4.53, N 14.81

実測値(%) : C 57.25, H 4.51, N 14.82

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1696, 1654, 1637, 1324

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.86 (2H, d, J=8.1Hz), 7.76 (2H, d, J=8.1Hz), 7.70 (1H, d, J=16.5Hz), 7.20 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=7.1Hz), 3.94 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

【0289】参考例 26 :

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-トリフルオロメチルスチリル)キサンチン (化合物 74)

化合物 1 の代わりに参考例 25 で得られた化合物 73 の 1.30 g (3.44 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 74 を 990mg (収率 73%) 黄色針状晶として得た。

【0290】融点 : $207.8\sim 209.0^{\circ}\text{C}$

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 58.16, H 4.88, N 14.28

実測値(%) : C 58.22, H 4.84, N 14.32

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1700, 1667, 1325

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 8.03 (2H, d, J=8.3Hz), 7.76 (2H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (1H, d, J=15.8Hz), 4.11~4.03 (2H, m), 4.09 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

【0291】参考例 27 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(α -フルオロスチリル)キサンチン (化合物 75)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 1.08 g (5.47 ミリモル) および α -フルオロ桂皮酸 1.00 g (6.02 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することによ

り、化合物 75 を 1.04 g (収率 58%) 白色板状晶として得た。

融点 : $>280^{\circ}\text{C}$

元素分析値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値(%) : C 62.28, H 5.22, N 17.07

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1695, 1644, 1506

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.68 (2H, d, J=6.9Hz), 7.47~7.35 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=36.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

【0292】参考例 28 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(α -フルオロスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 76)

化合物 1 の代わりに参考例 27 で得られた化合物 75 の 800mg (2.44 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 76 を 550mg (収率 66%) 白色粉末として得た。

20 【0293】融点 : $153.5\sim 155.5^{\circ}\text{C}$

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値(%) : C 63.25, H 5.66, N 16.44

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1696, 1662, 1539

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 7.68~7.65 (2H, m), 7.47~7.31 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=39.3Hz), 4.13~4.05 (2H, m), 4.21 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.1Hz), 1.37 (3H, t, J=7.1Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz)

【0294】参考例 29 :

30 (E)-8-(4-プロモスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物 77)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.20 g (11.1 ミリモル) および 4-プロモ桂皮酸 2.78 g (12.2 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物 77 を 930mg (収率 22%) 黄色柱状晶として得た。

【0295】融点 : $>270^{\circ}\text{C}$

元素分析値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$ として

40 理論値(%) : C 52.46, H 4.40, N 14.39

実測値(%) : C 52.41, H 4.28, N 14.43

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1686, 1619, 1496

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.63~7.18 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=16.2Hz), 7.07 (1H, d, J=16.2Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.8Hz)

【0296】参考例 30 :

(E)-8-(4-プロモスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 78) 化合物 1 の代わりに参考例 29 で得られた化合物 77 の 1.80 g (4.63 ミリモル) を用

い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/エタノールより再結晶することにより、化合物 7 8 を 660mg (収率 35%) 薄黄色針状晶として得た。

【0297】融点：198.5~198.9℃

元素分析値： $C_{16}H_{15}BrN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値(%)：C 53.02, H 4.82, N 13.74

実測値(%)：C 53.09, H 4.62, N 13.79

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$ ：1691, 1662, 1543

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：7.78(2H, d, J=7.6Hz), 7.67~7.61(3H, m), 7.41(1H, d, J=16.2Hz), 4.11~4.04(2H, m), 4.04(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.7Hz), 1.26(3H, t, J=6.8Hz), 1.13(3H, t, J=6.7Hz)

【0298】参考例 3 1：

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-トリフルオロメトキシスチリル)キサンチン (化合物 7 9)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 1.00 g (5.05 ミリモル) および 3-トリフルオロメトキシ桂皮酸 1.29 g (5.56 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 7 9 を 1.19 g (収率 60%) 白色針状晶として得た。

【0299】融点：266.4~267.3℃

元素分析値： $C_{26}H_{21}F_3N_4O_4$ として

理論値(%)：C 54.83, H 4.34, N 14.21

実測値(%)：C 54.79, H 4.22, N 14.20

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$ ：1697, 1658, 1500, 1262

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：13.57(1H, brs), 7.67(1H, d, J=16.5Hz), 7.66(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, s), 7.55(1H, t, J=7.9Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.14(1H, d, J=16.5Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0300】参考例 3 2：

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-トリフルオロメトキシスチリル)キサンチン (化合物 8 0)

化合物 1 の代わりに参考例 3 1 で得られた化合物 7 9 の 700mg (1.78 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 8 0 を 329mg (収率 45%) 白色針状晶として得た。

【0301】融点：178.7~179.3℃

元素分析値： $C_{27}H_{23}F_3N_4O_4$ として

理論値(%)：C 55.88, H 4.69, N 13.72

実測値(%)：C 56.27, H 4.68, N 13.67

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$ ：1694, 1660, 1265, 1213

NMR(CDCl $_3$; 270MHz) δ (ppm)：7.77(1H, d, J=15.8Hz), 7.53~7.20(4H, m), 6.93(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.08(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

【0302】参考例 3 3：

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシメトキシスチリル)キ

サンチン (化合物 8 1)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 4.00 g (20.2 ミリモル) および 4-メトキシメトキシ桂皮酸 4.62 g (22.2 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 8 1 を 4.80 g (収率 64%) 薄黄色針状晶として得た。

【0303】融点：270.2~271.4℃

元素分析値： $C_{26}H_{22}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 61.61, H 5.98, N 15.13

実測値(%)：C 61.97, H 5.98, N 15.05

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$ ：1695, 1641, 1510, 1238

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：13.40(1H, brs), 7.60(1H, d, J=16.5Hz), 7.57(2H, d, J=8.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 6.90(1H, d, J=16.5Hz), 5.23(2H, s), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 3.39(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz)

【0304】参考例 3 4：

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシメトキシスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 8 2)

化合物 1 の代わりに参考例 3 3 で得られた化合物 8 1 の 3.50 g (9.45 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 8 2 を 3.39 g (収率 93%) 薄黄色板状晶として得た。

【0305】融点：163.9~164.7℃

元素分析値： $C_{28}H_{24}N_4O_4$ として

理論値(%)：C 62.49, H 6.29, N 14.57

実測値(%)：C 62.21, H 6.27, N 14.58

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$ ：1688, 1651, 1510, 1238

NMR(CDCl $_3$; 270MHz) δ (ppm)：7.75(1H, d, J=15.8Hz), 7.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.07(2H, d, J=8.6Hz), 6.79(1H, d, J=15.8Hz), 5.21(2H, s), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.05(3H, s), 3.50(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz)

【0306】参考例 3 5：

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-フルオロスチリル)キサンチン (化合物 8 3)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.50 g (12.6 ミリモル) および 4-フルオロ桂皮酸 2.31 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物 8 3 を 2.00 g (収率 51%) 無色柱状晶として得た。

【0307】融点：>270℃

元素分析値： $C_{27}H_{21}FN_4O_4$ として

理論値(%)：C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値(%)：C 62.02, H 5.12, N 17.02

IR(KBr) $\nu_{max}(cm^{-1})$ ：1689, 1560, 1508

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm)：8.06(1H, d, J=16.3Hz),

97

7.72 (2H, dd, J=8.6, 5.2Hz), 7.21 (2H, t, J=8.6Hz), 7.10 (1H, d, J=16.3Hz), 4.43 ~ 4.30 (4H, m), 1.53 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz)

【0308】参考例36:

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-フルオロスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物84)

化合物1の代わりに参考例35で得られた化合物83の1.80g (5.18 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物84を510mg (収率29%) 白色針状晶として得た。

【0309】融点: 182.0~182.5 °C

元素分析値: $C_{18}H_{18}FN_4O_2$ として

理論値(%): C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値(%): C 63.18, H 5.61, N 16.40

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1687, 1654, 1514

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.88 (2H, dd, J=8.1, 5.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=15.8Hz), 7.41 ~ 7.24 (3H, m), 4.11 ~ 4.03 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz)

【0310】参考例37:

(E)-8-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)スチリル]-1,3-ジエチルキサンチン (化合物85)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1 ミリモル) および3,5-ビス(トリフルオロメチル)桂皮酸4.73g (16.7 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物85を4.09g (収率61%) 薄黄色針状晶として得た。

【0311】融点: >280 °C

元素分析値: $C_{18}H_{10}F_6N_4O_2$ として

理論値(%): C 51.13, H 3.61, N 12.55

実測値(%): C 50.96, H 3.40, N 12.52

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1694, 1649, 1495, 1287

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 13.75 (1H, brs), 8.35 (2H, s), 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=16.5Hz), 7.40 (1H, d, J=16.5Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0312】参考例38:

(E)-8-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)スチリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物86)

化合物1の代わりに参考例37で得られた化合物85の2.00g (4.68 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物86を1.43g (収率69%) 薄緑色針状晶として得た。

【0313】融点: 204.9~205.1 °C

MS-EI m/e: 460 (M⁺)

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1699, 1653, 1546, 1282

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 8.55 (2H, s), 8.01 (1H,

98

s), 7.85 (1H, d, J=15.8Hz), 7.72 (1H, d, J=15.8Hz), 4.09 (3H, s), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9Hz), 1.28 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0314】参考例39:

(E)-8-(3,5-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物87)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1 ミリモル) および3,5-ジフルオロ桂皮酸3.06g (16.6 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物87を3.30g (収率63%) 薄黄色板状晶として得た。

【0315】融点: >280 °C

元素分析値: $C_{17}H_{12}F_2N_4O_2$ として

理論値(%): C 58.96, H 4.65, N 16.18

実測値(%): C 58.82, H 4.65, N 16.07

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1686, 1634, 1589, 1489

NMR (DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 13.66 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=16.5Hz), 7.36 (2H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.20 (1H, dt, J=9.2, 2.0Hz), 7.16 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0316】参考例40:

(E)-8-(3,5-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物88)

化合物1の代わりに参考例39で得られた化合物87の2.00g (5.78 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物88を1.80g (収率87%) 薄黄色針状晶として得た。

【0317】融点: 177.0~178.6 °C

MS-EI m/e: 360 (M⁺)

IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1683, 1619, 1593, 1543

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm): 7.70 (1H, d, J=15.5Hz), 7.09 (2H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.91 (1H, d, J=15.5Hz), 6.81 (1H, dt, J=8.6, 2.0Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

【0318】参考例41:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-ニトロスチリル)キサンチン (化合物89)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6 ミリモル) および3-ニトロ桂皮酸2.68g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物89を2.01g (収率30%) 黄色粉末として得た。

【0319】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{17}H_{17}N_5O_4 \cdot 0.25C_4H_8O_2$ として

理論値(%): C 57.29, H 5.07, N 18.56

実測値(%): C 57.38, H 5.06, N 18.63

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1688, 1640, 1530

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 8.42 (1H, d, J=1.7Hz), 8.18 (1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 8.12 (1H, d, J=7.9Hz), 7.75 (1H, d, J=16.5Hz), 7.71 (1H, t, J=7.9Hz), 7.24 (1H, d, J=16.5Hz), 4.08 (2H, q, J=7.0Hz), 3.94 (2H, q, J=7.0Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

【0320】参考例 4 2 :

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-ニトロスチリル)キサンチン (化合物 9 0)

化合物 1 の代わりに参考例 4 1 で得られた化合物 8 9 の 700mg (1.97 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、化合物 9 0 を 340mg (収率 47%) 黄色粉末として得た。

【0321】融点 : 250.5~251.7 °C

元素分析値 : C₂₄H₁₈N₂O₄ として

理論値 (%) : C 58.53, H 5.18, N 18.96

実測値 (%) : C 58.47, H 5.13, N 18.89

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1699, 1666, 1524

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 8.72 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=7.9Hz), 8.19 (1H, d, J=7.4Hz), 7.79 (1H, d, J=15.8Hz), 7.72 (1H, t, J=7.9Hz), 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 4.12~4.05 (2H, m), 4.08 (3H, s), 3.93 (2H, q, J=7.2Hz), 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz)

【0322】参考例 4 3 :

(E)-8-(3-プロモスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物 9 1)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.0 g (10.1 ミリモル) および 3-プロモ桂皮酸 2.52 g (11.1 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物 9 1 を 2.01 g (収率 37%) 薄緑色板状晶として得た。

【0323】融点 : >270 °C

元素分析値 : C₁₇H₁₇BrN₂O₂ として

理論値 (%) : C 52.46, H 4.40, N 14.39

実測値 (%) : C 52.54, H 4.44, N 14.37

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1683, 1636, 1492

NMR (CF₃COOD; 270MHz) δ (ppm) : 7.99 (1H, d, J=16.6Hz), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.9Hz), 7.62 (1H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1H, t, J=7.9Hz), 7.19 (1H, d, J=16.6Hz), 4.40~4.30 (4H, m), 1.53 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz)

【0324】参考例 4 4 :

(E)-8-(3-プロモスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 9 2)

化合物 1 の代わりに参考例 4 3 で得られた化合物 9 1 の 2.5 g (6.43 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 9 2 を 600mg (収率 69%) 黄色粉末として得た。

【0325】融点 : 187.3~188.2 °C

元素分析値 : C₂₄H₁₈BrN₄O₂ として

理論値 (%) : C 53.61, H 4.75, N 13.89

実測値 (%) : C 53.83, H 4.63, N 13.70

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1694, 1654

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 8.13 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46 (1H, d, J=15.8Hz), 7.37 (1H, t, J=8.2Hz), 4.11~4.03 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0326】参考例 4 5 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-トリフルオロメチルスチリル)キサンチン (化合物 9 3)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.50 g (12.6 ミリモル) および 3-トリフルオロメチル桂皮酸 3.0 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリル/水より再結晶することにより、化合物 9 3 を 2.07 g (収率 44%) 白色針状晶として得た。

【0327】融点 : >270 °C

元素分析値 : C₂₄H₁₇F₃N₄O₂ として

理論値 (%) : C 57.14, H 4.53, N 14.81

実測値 (%) : C 57.15, H 4.47, N 14.65

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1691, 1641, 1495, 1334

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 13.65 (1H, brs), 7.99~7.95 (2H, m), 7.76~7.63 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=16.1Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.7Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.7Hz)

【0328】参考例 4 6 :

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-トリフルオロメチルスチリル)キサンチン (化合物 9 4)

化合物 1 の代わりに参考例 4 5 で得られた化合物 9 3 の 1.70 g (4.50 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物 9 4 を 1.14 g (収率 65%) 薄黄色粉末として得た。

【0329】融点 : 214.8~215.3 °C

元素分析値 : C₂₄H₁₈F₃N₄O₂ として

理論値 (%) : C 58.16, H 4.88, N 14.28

実測値 (%) : C 58.13, H 4.90, N 14.22

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1697, 1664

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=7.4Hz), 7.75 (1H, d, J=15.8Hz), 7.69~7.62 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=15.8Hz), 4.12~4.00 (2H, m), 4.07 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0330】参考例 4 7 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(2-フルオロスチリル)キサンチン (化合物 9 7)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル 2.70 g (13.6 ミリ

モル) および2-フルオロ桂皮酸2.49 g (15.0 ミリモル) を用い、実施例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物97を1.81 g (収率41%) 白色粉末として得た。

【0331】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{17}H_{17}FN_4O_2$ として

理論値(%): C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値(%): C 62.31, H 5.23, N 17.09

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1687, 1650, 1557, 1498, 1451

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.81 (1H, t, J=7.9Hz), 7.72 (1H, d, J=16.3Hz), 7.42 ~ 7.25 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=16.3Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0332】参考例48:

(E)-1,3-ジエチル-8-(2-フルオロスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物98)

化合物1の代わりに参考例47で得られた化合物97の1.30 g (3.96 ミリモル) を用い、実施例2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物98を440mg (収率32%) 白色針状晶として得た。

【0333】融点: 184.1~184.6 °C

元素分析値: $C_{18}H_{19}FN_4O_2$ として

理論値(%): C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値(%): C 63.01, H 5.61, N 16.27

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1697, 1668, 1541

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 8.04 (1H, t, J=8.4Hz), 7.77 (1H, d, J=15.8Hz), 7.47 ~ 7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.8Hz), 7.35 ~ 7.27 (2H, m), 4.11 ~ 4.04 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

【0334】参考例49:

(E)-8-[4-(N,N-ジメチルアミノ) スチリル]-1,3-ジエチルキサンチン (化合物99)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00 g (15.1 ミリモル) および4-(N,N-ジメチルアミノ) 桂皮酸3.30 g (17.3 ミリモル) を用い、実施例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物99を2.78 g (収率52%) 黄色針状晶として得た。

【0335】融点: >300 °C

元素分析値: $C_{18}H_{23}N_5O_2$ として

理論値(%): C 64.57, H 6.56, N 19.82

実測値(%): C 64.78, H 6.73, N 19.94

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1691, 1650, 1606, 1530

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 13.20 (1H, brs), 7.54 (1H, d, J=16.2Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 6.75 (1H, d, J=16.2Hz), 6.74 (2H, d, J=8.6Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 2.97 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0336】参考例50:

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-フェニルスチリル) キサンチン (化合物100)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50 g (12.6 ミリモル) および4-フェニル桂皮酸3.12 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物100を1.90 g (収率39%) 黄色綿状晶として得た。

【0337】融点: >270 °C

10 元素分析値: $C_{28}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値(%): C 70.66, H 5.80, N 14.33

実測値(%): C 70.90, H 5.75, N 14.32

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1689, 1639, 1492

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.80 ~ 7.65 (7H, m), 7.49 (2H, t, J=7.3Hz), 7.39 (1H, t, J=7.3Hz), 7.10 (1H, d, J=16.3Hz), 4.07 (2H, q, J=7.1Hz), 3.94 (2H, q, J=6.8Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=6.8Hz)

【0338】参考例51:

20 (E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-フェニルスチリル) キサンチン (化合物101)

参考例50で得られた化合物100の1.50 g (3.89 ミリモル) を、水13ml、2 N水酸化ナトリウム水溶液3.9ml およびメタノール7ml の混合溶媒に懸濁し、これに、ジメチル硫酸0.55ml (5.83 ミリモル) を滴下した。60°Cで4時間攪拌後、水10mlを加え、析出した結晶を濾取、乾燥した。得られる粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルより再結晶することにより、化合物101を480mg (収率28%) 黄色柱状晶として得た。

30 【0339】融点: 200.5~201.3 °C

元素分析値: $C_{28}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.5CH_3CO_2C_2H_5$ として

理論値(%): C 70.25, H 6.35, N 12.72

実測値(%): C 70.36, H 6.47, N 12.60

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1685, 1649, 1541

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm): 7.95 (1H, d, J=14.8Hz), 7.76 ~ 7.69 (6H, m), 7.52 ~ 7.45 (3H, m), 7.39 (1H, t, J=6.4Hz), 4.12 ~ 3.99 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

【0340】参考例52:

40 (E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-4-メトキシスチリル) キサンチン (化合物102)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50 g (12.6 ミリモル) および3-フルオロ-4-メトキシ桂皮酸2.72 g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物102を1.97 g (収率44%) 薄黄色綿状晶として得た。

【0341】融点: >270 °C

元素分析値: $C_{18}H_{19}FN_4O_3$ として

50 理論値(%): C 60.33, H 5.34, N 15.63

実測値(%) : C 59.99, H 5.34, N 15.57

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1694, 1644, 1520, 1491

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.61~7.54(2H, m), 7.40(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(1H, t, J=8.8Hz), 6.93(1H, d, J=16.3Hz), 4.06(2H, q, J=7.1Hz), 3.97~3.88(2H, m), 3.88(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.14(3H, t, J=7.1Hz)

【0342】参考例53:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-4-メトキシチリル)-7-メチルキサンチン (化合物103)

化合物1の代わりに参考例52で得られた化合物102の1.50g (4.19 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/エタノールより再結晶することにより、化合物103を1.22g (収率78%) 薄黄色粉末として得た。

【0343】融点 : 211.7~212.2 °C

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値(%) : C 60.55, H 5.75, N 14.87

実測値(%) : C 60.75, H 5.81, N 14.92

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1694, 1653, 1544, 1520, 1459

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.82(1H, dd, J=12.9, 2.0Hz), 7.59(1H, d, J=15.8Hz), 7.56~7.52(1H, m), 7.26(1H, d, J=15.8Hz), 7.19(1H, t, J=8.9Hz), 4.10~4.02(2H, m), 4.02(3H, s), 3.94~3.88(2H, m), 3.88(3H, s), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0344】参考例54:

(E)-8-(3-クロロ-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物104)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6 ミリモル) および3-クロロ-4-フルオロ桂皮酸3.01g (15.1 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物104を560mg (収率32%) 白色粉末として得た。

【0345】融点 : >270 °C

元素分析値 : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 56.28, H 4.45, N 15.44

実測値(%) : C 56.30, H 4.43, N 15.53

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1695, 1649, 1504

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.93~7.91(1H, m), 7.66~7.63(1H, m), 7.58(1H, d, J=16.3Hz), 7.46(1H, t, J=8.9Hz), 7.08(1H, d, J=16.3Hz), 4.05(2H, q, J=7.1Hz), 3.93(2H, q, J=6.8Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.14(3H, t, J=6.8Hz)

【0346】参考例55:

(E)-8-(3-クロロ-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物105)

化合物1の代わりに参考例54で得られた化合物104の1.80g (4.98 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物105を820mg (収率44%) 黄色

針状晶として得た。

【0347】融点 : 218.4~219.1 °C

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 57.37, H 4.81, N 14.87

実測値(%) : C 57.23, H 4.85, N 14.81

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1693, 1648, 1541, 1505, 1438

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 8.18(1H, dd, J=7.2, 2.3Hz), 7.84~7.79(1H, m), 7.63(1H, d, J=15.8Hz), 7.51~7.44(2H, m), 4.11~3.99(2H, m), 4.05(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0348】参考例56:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-2-メチルスチリル)キサンチン (化合物108)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6 ミリモル) および3-フルオロ-2-メチル桂皮酸2.50g (13.9 ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物108を2.18g (収率51%) 白色粉末として得た。

【0349】融点 : >270 °C

元素分析値 : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ として

理論値(%) : C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値(%) : C 62.81, H 5.71, N 16.09

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1696, 1658, 1499

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 13.7(1H, brs), 7.87(1H, d, J=16.6Hz), 7.59(1H, d, J=7.4Hz), 7.31~7.23(1H, m), 7.15(1H, t, J=8.7Hz), 7.05(1H, d, J=16.6Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 2.33(3H, d, J=2.0Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz).

【0350】参考例57:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-2-メチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物109)

化合物1の代わりに参考例56で得られた化合物108の1.30g (3.80 ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物109を1.12g (収率83%) 白色綿状晶として得た。

【0351】融点 : 198.1~198.7 °C

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値(%) : C 62.45, H 6.07, N 15.33

実測値(%) : C 62.39, H 6.26, N 15.25

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1695, 1654, 1543

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.85(1H, d, J=15.5Hz), 7.75(1H, d, J=7.9Hz), 7.34~7.27(1H, m), 7.29(1H, d, J=15.5Hz), 7.18(1H, t, J=8.9Hz), 4.12~4.04(2H, m), 4.04(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 2.32(3H, d, J=1.7Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

【0352】参考例58:

(E)-8-(3,4-ジヒドロキシチリル)-1,3-ジエチル-7-

メチルキサンチン (化合物 1 1 0)

実施例 2 で得られた化合物 2 の 2.00 g (5.20 ミリモル) を塩化メチレン 40ml に溶解し、これに、氷冷、アルゴン気流下、三臭化ホウ素 (1.0M 塩化メチレン溶液) 26ml (26 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム-重曹水で分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をエタノールより再結晶することにより、化合物 1 1 0 を 643mg (収率 35%) 薄黄色粒状晶として得た。

【0 3 5 3】融点 : 247.5~248.2 °C

MS-EI m/e : 356 (M⁺)

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1675, 1642, 1543, 1520, 1298
NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 9.31 (1H, brs), 8.95 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=15.8Hz), 7.16 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.00 (1H, d, J=15.8Hz), 6.77 (1H, d, J=7.9Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 5 4】参考例 5 9 :

(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-ヒドロキシ-4-メトキシチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 1 1 1)

参考例 5 8 で得られた化合物 1 1 0 の 400mg (1.12 ミリモル) をジメチルホルムアミド 8ml に溶解し、これにヨウ化メチル 0.35ml (5.62 ミリモル) および炭酸リチウム 415mg (5.62 ミリモル) を加え、80 °C で 3 時間 30 分加熱攪拌した。反応液に水を加え、炭酸リチウムを溶解させ、クロロホルムを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; クロロホルム) で精製し、化合物 1 1 1 を 127mg (収率 76%) 薄茶色粉末として得た。得られる粗結晶をさらにエタノールより再結晶した。

【0 3 5 5】融点 : 204.5~205.8 °C

MS-EI m/e : 370 (M⁺)

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1689, 1653, 1515, 1442
NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 9.06 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=15.5Hz), 7.23 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.08 (1H, d, J=15.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 4.00 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 3.82 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 5 6】参考例 6 0 :

(E)-1, 3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 1 1 2)

参考例 3 4 で得られた化合物 8 2 の 2.70 g (7.02 ミリモル) をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、これに 2 N 塩酸 17.6ml を加え、2 時間 30 分加熱還流した。氷冷下、反応液を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、さらに水を加え、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶を 2-プロパノールより再結晶することにより、化合物 1 1 2 を 2.33 g (収率 98%) 黄色粒状晶として得た。

【0 3 5 7】融点 : >270 °C

元素分析値 : C₁₈H₂₀N₄O₃ として

理論値 (%) : C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値 (%) : C 63.17, H 6.02, N 16.18

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1696, 1636, 1607, 1517

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 9.79 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.3Hz), 7.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.08 (1H, d, J=15.8Hz), 6.81 (2H, d, J=8.3Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 5 8】参考例 6 1 :

(E)-8-(4-ベンジルオキシスチリル)-1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 1 1 3)

参考例 6 0 で得られた化合物 1 1 2 の 100mg (0.29 ミリモル) をジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、これに炭酸カリウム 162mg (1.17 ミリモル) および臭化ベンジル 0.28 ml (2.35 ミリモル) を加え、80 °C で 2 時間 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 1 1 3 を 67mg (収率 53%) 黄色針状晶として得た。

【0 3 5 9】融点 : 184.7~185.4 °C

元素分析値 : C₂₈H₂₆N₄O₃ として

理論値 (%) : C 69.75, H 6.08, N 13.01

実測値 (%) : C 69.70, H 6.26, N 12.79

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1688, 1655, 1513, 1245

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.9Hz), 7.47 ~ 7.32 (5H, m), 7.01 (2H, d, J=8.9Hz), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 5.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 6 0】参考例 6 2 :

(E)-8-[4-(4-ブロモブトキシ)スチリル]-1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 1 1 4)

参考例 6 0 で得られた化合物 1 1 2 の 200mg (0.59 ミリモル) をジメチルホルムアミド 4ml に溶解し、これに炭酸カリウム 163mg (1.18 ミリモル) および 1, 4-ジブロモブタン 0.56ml (1.18 ミリモル) を加え、50 °C で 4 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 1 1 4 を 170mg (収率 61%) 薄黄色粒状晶として得た。

【0 3 6 1】融点 : 174.8~176.4 °C

元素分析値 : C₂₂H₂₁BrN₄O₃ として

理論値 (%) : C 55.59, H 5.72, N 11.79

実測値 (%) : C 55.68, H 5.85, N 11.69

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1688, 1656, 1515, 1244

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz),

7. 53 (2H, d, J=8. 9Hz), 6. 92 (2H, d, J=8. 9Hz), 6. 77 (1H, d, J=15. 8Hz), 4. 21 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 13~4. 02 (4H, m), 4. 04 (3H, s), 3. 50 (2H, t, J=6. 6Hz), 2. 14~1. 93 (4H, m), 1. 38 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 26 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0362】参考例63:

(E)-8-[4-(4-アジドブトキシ) スチリル]-1, 3-ジエチル-7- メチルキサンチン (化合物 1 1 5)

参考例 6 2 で得られた化合物 1 1 4 の 235mg (0. 49 ミリモル) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、これにアジ化ナトリウム 161mg (2. 48 ミリモル) を加え、80℃で 3 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 1 1 5 を 216mg (収率定量的) 薄黄色粒状晶として得た。

【0363】融点: 158. 5~158. 9℃

MS-EI m/e: 437 (M⁺)

元素分析値: C₂₂H₂₂N₄O₂ として

理論値 (%): C 60. 40, H 6. 22, N 22. 41

実測値 (%): C 60. 15, H 6. 31, N 22. 32

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 2094, 1653, 1605, 1543, 1515

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm): 7. 75 (1H, d, J=15. 5Hz), 7. 53 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 92 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 77 (1H, d, J=15. 5Hz), 4. 21 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 13~3. 69 (4H, m), 4. 04 (3H, s), 3. 39 (2H, t, J=6. 6Hz), 1. 93~1. 79 (4H, m), 1. 38 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 26 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0364】参考例64:

(E)-8-[4-(4-アミノブトキシ) スチリル]-1, 3-ジエチル-7- メチルキサンチン (化合物 1 1 6)

参考例 6 3 で得られた化合物 1 1 5 の 75mg (0. 17 ミリモル) をテトラヒドロフラン 7. 5ml に溶解し、これにトリフェニルホスフィン 90mg (0. 34 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液に水 5ml を加え、さらに 1 時間加熱還流した。冷却後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン) で精製することにより、化合物 1 1 6 を 74mg (収率定量的) 得た。得られる粗結晶をさらに 2-プロパノール/水より再結晶した。

【0365】融点: 212. 1~214. 5℃

MS-EI m/e: 411 (M⁺)

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1692, 1649, 1606, 1544, 1515

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm): 7. 74 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=16. 2Hz), 7. 20 (1H, d, J=16. 2Hz), 6. 98 (2H, d, J=8. 6Hz), 4. 08~3. 88 (6H, m), 4. 02 (3H, s), 2. 83~2. 74 (2H, m), 1. 82~1. 59 (4H, m), 1. 26 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 13 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0366】参考例65:

(E)-8-(4- エトキシカルボニルメトキシスチリル)-1, 3-ジエチル-7- メチルキサンチン (化合物 1 1 7)

参考例 6 0 で得られた化合物 1 1 2 の 300mg (0. 88 ミリモル) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、これに炭酸カリウム 731mg (5. 29 ミリモル) およびクロロ酢酸エチル 0. 47ml (4. 41 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 1 1 7 を 341mg (収率 91%) 薄黄色針状晶として得た。

【0367】融点: 191. 8~192. 2℃

MS-EI m/e: 426 (M⁺)

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1688, 1658, 1650, 1514, 1440

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm): 7. 74 (1H, d, J=15. 8Hz), 7. 54 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 94 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 79 (1H, d, J=15. 8Hz), 4. 66 (2H, s), 4. 29 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 21 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 09 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 04 (3H, s), 1. 38 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 31 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 26 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0368】参考例66:

(E)-8-(4- カルボキシメトキシスチリル)-1, 3-ジエチル-7- メチルキサンチン (化合物 1 1 8)

参考例 6 5 で得られた化合物 1 1 7 の 200mg (0. 47 ミリモル) をテトラヒドロフラン 4ml、エタノール 4ml および水 2ml の混合溶媒に懸濁し、これに水酸化リチウム・一水和物 98mg (2. 34 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム/メタノール/酢酸) で精製することにより、化合物 1 1 8 を 40mg (収率 21%) 薄黄色固体として得た。

【0369】融点: 267. 5~269. 0℃

MS-EI m/e: 398 (M⁺)

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1684, 1653, 1647, 1515

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm): 7. 74 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 62 (1H, d, J=15. 8Hz), 7. 20 (1H, d, J=15. 8Hz), 6. 96 (2H, d, J=8. 6Hz), 4. 70 (2H, s), 4. 07 (2H, q, J=6. 9Hz), 4. 01 (3H, s), 3. 92 (2H, q, J=6. 9Hz), 1. 26 (3H, t, J=6. 9Hz), 1. 13 (3H, t, J=6. 9Hz)

【0370】参考例67:

(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-フェノキシスチリル) キサンチン (化合物 1 1 9)

5, 6-ジアミノ-1, 3- ジエチルウラシル 3. 00g (15. 1 ミリモル) および 3-フェノキシ桂皮酸 4. 00g (16. 7 ミリモル) を用い、実施例 1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することによ

り、化合物 1 1 9 を 3.82 g (収率 63%) 黄色針状晶として得た。

【0 3 7 1】融点 241.4~243.4 °C

元素分析値 : $C_{28}H_{22}N_4O_3$ として

理論値 (%) : C 68.64, H 5.51, N 13.92

実測値 (%) : C 68.26, H 5.59, N 13.79

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1640, 1579, 1492, 1265

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 13.52 (1H, brs), 7.87

(1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.56 (1H, d, J=16.3Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9Hz), 3.89 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 7 2】参考例 6 8 :

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-フェノキシスチリル)キサンチン (化合物 1 2 0)

化合物 1 の代わりに参考例 6 7 で得られた化合物 1 1 9 の 2.00 g (4.97 ミリモル) を用い、実施例 2 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物 1 2 0 を 1.78 g (収率 86%) 黄色針状晶として得た。

【0 3 7 3】融点 : 205.1~205.9 °C

元素分析値 : $C_{28}H_{22}N_4O_3$ として

理論値 (%) : C 69.22, H 5.81, N 13.45

実測値 (%) : C 69.02, H 5.80, N 13.48

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1692, 1652, 1492, 1241

NMR (CDCl₃; 270MHz) δ (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.40 ~ 6.98 (9H, m), 6.88 (1H, d, J=15.8Hz), 4.20 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 7 4】参考例 6 9 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシスチリル)キサンチン (化合物 1 2 1)

参考例 3 3 で得られた化合物 8 1 の 500mg (7.02 ミリモル) を用い、参考例 6 0 とほぼ同様の操作を行った。得 *

* 得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物 1 2 1 を 430mg (収率 98%) 薄黄色針状晶として得た。

【0 3 7 5】融点 : >270 °C

元素分析値 : $C_{27}H_{20}N_4O_3$ として

理論値 (%) : C 62.57, H 5.56, N 17.17

実測値 (%) : C 62.60, H 5.50, N 17.07

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1674, 1634, 1520, 1488

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 13.34 (1H, brs), 9.77

10 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=16.2Hz), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 6.80 (1H, d, J=16.2Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

【0 3 7 6】参考例 7 0 :

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物 1 2 2)

実施例 1 0 で得られた化合物 1 0 の 500mg (1.31 ミリモル) を用い、参考例 5 8 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を 2-プロパノールより再結晶することにより、化合物 1 2 2 を 290mg (収率 60%) 薄黄色粉末として得た。

【0 3 7 7】融点 : 240.2~242.0 °C

MS-EI m/e : 368 (M⁺)

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1683, 1656, 1586, 1460

NMR (DMSO-d₆; 270MHz) δ (ppm) : 10.20 (1H, brs), 9.64 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=15.6Hz), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 6.97 (1H, d, J=15.6Hz), 6.74 (1H, d, J=8.7Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (3H, s), 3.91 (2H, q, J=6.9Hz), 2.29 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

30

【0 3 7 8】

【発明の効果】本発明により、キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする優れたパーキンソン氏病治療剤が提供される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. °

A 6 1 K 31/52

C 0 7 D 473/08

473/12

473/20

473/22

識別記号

A E D

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 31/52

C 0 7 D 473/08

473/12

473/20

473/22

技術表示箇所

A E D

※ ※ 審査官 鶴見 秀紀